

THÈSE

pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

612

par

LYLIANE DUBOIS-SALMON

 Née le 23 Octobre 1936 à CLICHY (Seine)

Présentée et soutenue publiquement

le 1963

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UNE CATALASE
DANS LE TRAITEMENT DE FOND DE LA GOUTTE

Président ; M. André LEMAIRE, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550201_0040

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1963

T H E S E

N°

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

PAR

Lyliane DUBOIS-SALMON

née le 23 Octobre 1936

CLICHY (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

1963

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UNE CATALASE
DANS LE TRAITEMENT DE FOND DE LA GOUTTE

Président : M. André LEMAIRE, Professeur

MAQUETTE DE RECETTES DE PARIS

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDICINE

(Spéciale d'Etat)

PAR

LE Docteur en Médecine

LE Docteur en Médecine



Présentée et soutenue publiquement le

CESSANT D'ÊTRE A L'ÉTAT DE DOCTEUR
DANS LE DÉPARTEMENT DE MÉDECINE DE LA FACULTÉ

Présenté par M. le Docteur en Médecine

/1-2-1963/

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN. Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR. . . . (Gaston CORDIER

2e ASSESSEUR. . . . (Paul CASTAIGNE

I. - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie.....	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique.....	DELARUE (J.)
Anesthésiologie.....	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale.....	(JAYLE (M.-F.) (SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.....	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale.....	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale.....	BERNARD (J.)
Embryologie.....	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière).....	JOANNON (P.)

MM.

Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	(BINET (L.)
	(BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	(DOGNON (A.)
	(DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LANOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	(DESGREZ (P.)
	(POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)

Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires : MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cochin	LEGER (L.)
Cochin	ABOULKER (P.)
Cliniques chirurgicales Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Pitié	CORDIER (G.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..	GAUDART d'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) ..	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) ..	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)

Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Boucicaut	MILLIEZ (P.)
Broussais	LENEGRE (J.)
Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	
Cochin	BROUET (G.)
Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Lariboisière	SEZE (S. de)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des mala-	
dies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales ..	
Baudelocque	LACOMME (M.)
Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-	
de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière).	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)

Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE
CONFERENCES - AGREGES

MM.

<u>Anatomie</u>	CABROL (C.)
	GOUINAUD (C.)
	GILLOT (C.)
	OLIVIER (G.)
	pr. s. ch.
<u>Anatomie pathologique</u>	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.)
	Pr. s. ch.
	ABELANET (R.)
	CHOMETTE (G.)
	GOUYGOU (Ch.), m. conf.
	NEZELOFF (Ch.)
	ORCEL (L.)
	PAILLAS (J.)

MM.

<u>Anesthésiologie</u>	KERN (E.) VOURC'H (G.)
<u>Bactériologie</u>	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
<u>Biochimie médicale</u>	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
<u>Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports.</u>	PLAS (F.)
<u>Carcinologie</u>	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
<u>Dermato-Syphiligraphie</u>	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
<u>Electro-Radiologie</u>	LEDOUX-LEBARD (G.)
<u>Hématologie</u>	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)

MM.

<u>Histologie</u>	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
<u>Hydrologie</u>	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
<u>Hygiène</u>	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
<u>Maladies infectieuses</u>	BASTIN (R.) Pr. s. ch DUPONT (V.)
<u>Médecine légale</u>	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
<u>Médecine du travail</u>	ALBAHARY (C.)
<u>Neuro-chirurgie</u>	PERTUISET (B.)
<u>Neurologie</u>	LAPRESLE (J.)
<u>Obstétrique</u>	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)

MM.

<u>Ophthalmologie</u>	BREGEAT (P.)
	DUBOIS (A.)
	SARAUX (H.)
<u>Orthopédie</u>	JUDET (R.)
	MEARY (R.)
	POSTEL (M.)
	RAMADIER (J.)
<u>Oto-rhino-Laryngologie</u>	DEBAIN (J.)
	PIALOUX (P.)
<u>Parasitologie</u>	GOLVAN (Y.)
	LAPIERRE (J.)
<u>Pathologie chirurgicale</u>	BARCAT (J.)
	BINET (J.-P.)
	CERBONNET (G.)
	CHATELIN (C.-L.)
	DUBOST (Ch.)
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GARBAY (M.)
	GARNIER (H.)
	(Cl. de) GAUDART-D'ALLAINES
	GERMAIN (A.)
	LATASTE (J.)
	LOYGUE (J.)
	MERCADIER (M.)
	NATALI (J.)
	PELLERIN (D.)
	PERROTIN (J.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)

MM.

<u>Pathologie exotique</u>	SCHNEIDER (J.)
<u>Pathologie expérimentale</u>	BENHAMOU (J.-P.)
	BERTHAUX (P.)
	BOIVIN (P.)
	CROSNIER (J.)
	HARTMANN (L.)
	LOEPER (J.) Pr. s. ch.
	MAURICE (J.)
	MIKOL (Cl.)
	RICHET (G.)
<u>Pathologie médicale</u>	AUSSANNAIRE (M.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRICAIRE (H.)
	BRISAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CATINAT (J.)
	CHRETIEN (J.)
	COBLENTZ (B.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	ETIENNE (J.-P.)
	FREZAL (J.)
	FRITEL (D.)
	HENNEQUET (A.)
	HIMBERT (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAROCHE (Cl.)

MM.

<u>Pathologie médicale</u>	LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
<u>Pédiatrie-Puériculture</u>	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
<u>Pharmacologie</u>	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
<u>Physiologie</u>	BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch. DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
<u>Physique médicale</u>	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.) m. conf.

MM.

<u>Pneumo-phtisiologie</u>	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)
<u>Psychiatrie</u>	PICHOT (P.)
<u>Psychiatrie infantile</u>	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
<u>Rhumatologie</u>	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
<u>Stomatologie</u>	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
<u>Thérapeutique</u>	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
<u>Urologie</u>	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

<u>Anatomie</u>	DEBEYRE (J.)
<u>Clinique chirurgicale</u>	VERNE (J.-M.)

MM.

<u>Clinique médicale</u>	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
<u>Clinique obstétricale</u>	GRASSET (J.) MAYER (M.)
<u>Clinique ophtalmologique</u>	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
<u>Clinique pédiatrique et puériculture</u>	LAPLANE (R.)
<u>Clinique psychiatrique</u>	BARUK (H.)
<u>Clinique urologique</u>	KUSS (R.)

IV. - PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

<u>Bactériologie</u>	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
<u>Pathologie chirurgicale</u>	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté ... M. LENA (J.)
Secrétaire principal Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la
Bibliothèque.
Conservateur du Musée d'Histoire
de la Médecine M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.),
QUIEVREUX (E.)
Bibliothécaires Mlle LAURENT (H.)
Mmes CONDET (J.), FORGET (F.)

A mes Parents,

en témoignage de toute ma tendresse et de
ma reconnaissance.

A mon Mari, le Docteur Jacques DUBOIS,

Ancien Externe En Premier des Hôpitaux de Paris

en souvenir du 3 Janvier 1962

A notre petite Catherine.

A mes Beaux-Parents,

avec mon affection profonde.

A tous ceux qui me sont chers.

A Monsieur le Professeur A. LEMAIRE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'hôpital Saint-Antoine
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur.

Il nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il nous soit permis de lui
exprimer ici notre respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jean COTTET

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris
Chef de Laboratoire à l'Hôpital Saint-Antoine.

A Monsieur le Docteur Maurice CLOAREC

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Assistant des Hôpitaux.

Ils ont guidé avec bienveillance la
rédaction de ce travail.

Qu'ils soient assurés ici de notre profonde
gratitude.

A Monsieur le Docteur Maurice GAUCHER

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ex-Chef de Clinique à la Faculté
Médecin de l'Hôpital Bon-Secours
et de la Fondation Léopold Bellan

A Monsieur le Docteur J. BOULET-GERCOURT

Médecin-Assistant de l'Hôpital Bon-Secours
et de la Fondation Léopold Bellan

Ils nous ont fait bénéficier de leur
excellent enseignement et nous ont
inspiré le sujet de cette étude.

C O N T R I B U T I O N à L ' E T U D E

D ' U N E C A T A L A S E

D A N S L E T R A I T E M E N T D E

F O N D D E L A G O U T T E

- oOo -

INTRODUCTION

Prévenir les crises aiguës et lutter contre la surcharge uratique tissulaire : tel est le but du traitement de fond de la goutte chronique.

Il comportait jusqu'ici un certain nombre de médications certes actives, mais non dépourvues d'inconvénients et de dangers. Ses armes principales, en dehors des règles hygiéno-diététiques de base, se composaient essentiellement de la colchicothérapie prolongée et des urico-éliminateurs. Certes leur action est favorable, mais parfois aussi leur administration doit être interrompue devant la survenue d'effets secondaires, voire de véritables complications.

Or, un nouvel agent thérapeutique, à l'étude depuis quelques années, vient d'être mis au point et récemment commercialisé.(1) Appartenant au groupe des catalases, il se caractérise par :

- son mode d'action original
- son efficacité pratiquement constante
- son absence d'effets secondaires et de toxicité.

Ces faits sont confirmés tant par les expérimentations animales que par les études cliniques. Elles ont montré l'activité de la catalase que nous avons choisie pour objet de notre étude, dans diverses affections.

Nous avons volontairement limité ce travail à l'action de cette enzyme dans la goutte chronique et sur le taux de l'uricémie chez l'homme.

(1) - Produit commercialisé sous le nom d'OPTIDASE -
Laboratoire SOLAC - Toulouse.

1) - Notre intention est d'abord d'exposer et de résumer l'ensemble des connaissances actuellement acquises sur la catalase dans ce domaine. Il nous paraît nécessaire d'effectuer un bref rappel biochimique et pharmacologique de ses propriétés et nous dégageons les grandes lignes des hypothèses formulées pour éclairer les mécanismes de l'hyperurémie goutteuse et les moyens par lesquels la catalase semble bloquer la perturbation métabolique de la goutte.

2) - Nous essayons ensuite d'apporter une contribution personnelle aux arguments déjà fournis dans des travaux antérieurs (thèse de Louis TOREL, Marseille 1962). Dans ce but, nous avons réuni des observations recueillies dans les services du Professeur LEMAIRE à l'Hôpital Saint-Antoine et du Docteur M. GAUCHER à la fondation Léopold Bellan. Elles ont trait à des malades goutteux chroniques qui tous, ont été soumis tôt ou tard à un traitement par la catalase. Nous avons noté les résultats cliniques et biologiques.

En complément de ces observations, nous nous sommes cru permis, connaissant le mode d'action particulier de la catalase sur les chiffres d'uricémie, de présenter un certain nombre de courbes relevées au hasard, chez des malades indemmes de goutte, ayant subi un traitement identique pour d'autres motifs. L'uricémie a été dosée systématiquement au début et à la fin du traitement.

3) - Au terme de cet exposé, nous tenterons de regrouper les résultats obtenus et de codifier sommairement le traitement de la goutte chronique par la catalase, tout en comparant ses effets à ceux des médications classiques et en envisageant les associations thérapeutiques possibles.

Les différentes formes cliniques de la goutte posent parfois des problèmes particuliers auxquels nous chercherons à donner une réponse.

Si l'intérêt de la catalase est maintenant suffisamment démontré dans le traitement de la goutte chronique, il n'en reste pas moins que des inconnues persistent quant à son mode d'action exact sur certaines phases du métabolisme purinique, comme nous allons le voir au cours de cet exposé.

R A P P E L B I O C H I M I Q U E

— oOo —

R A P P E L B I O C H I M I Q U E

Les catalases sont des enzymes d'origine tissulaire qui furent découvertes par THENARD en 1818. Leur importance biologique découle du fait qu'elles agissent à la fois comme catalase et comme peroxydase.

La catalase qui nous intéresse est obtenue par extraction mixte tissulaire -. Elle s'emploie sous forme purifiée et lyophilisée.

D'un poids moléculaire de l'ordre de 248.000 elle est formée d'un groupement prosthétique qui est une proto-porphyrine avec un fer ferrique et d'une fraction protéique formée de 18 amino-acides. L'union entre les deux fractions se produit entre le N-imidazolique de l'histidine et le fer.

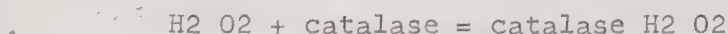
Le contenu de l'enzyme en eau est grand, et d'une importance capitale pour son activité (1).

La catalase cristallise en prismes hexagonaux ; grâce au fer de son groupement prosthétique, elle peut se combiner avec différentes molécules de poids et de volume moléculaire peu élevé, tels le peroxyde d'hydrogène, le cyanure.

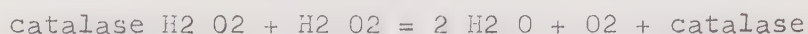
(1) Un certain nombre de corps chimiques sont capables d'inactiver la catalase : aminotriazol, sels de plomb, sédormid.

Effet catalasique :

L'union : catalase + peroxyde d'hydrogène forme le complexe dit actif, plus réactionnel encore que l'enzyme seule, ainsi :



Ce complexe actif peut s'unir sous forme réversible et compétitive à de nombreuses autres molécules, y compris le peroxyde d'hydrogène, pour former d'autres complexes et terminer l'action enzymatique en libérant la catalase active.



Il apparaît donc que l'action proprement catalasique consiste dans la transformation d'une molécule d'eau oxygénée en eau et oxygène moléculaire.

Effet peroxydasique :

Il demande, pour parvenir à ce même résultat, un donateur d'hydrogène qui peut provenir de corps tels que l'acide formique, l'alcool éthylique ou méthylique lorsque ceux-ci réagissent avec le complexe actif en formant des dérivés oxydés et en régénérant la catalase.

Ainsi, avec l'acide formique :



La catalase ne peut donc être définie qu'en fonction de sa double action :

- catalasique, par laquelle elle détruit le peroxyde en eau et oxygène et active les réactions d'oxydation ;
- peroxydasique, par laquelle elle transfère l'oxygène peroxydasique d'un substrat à l'autre.

Action pharmacologique de la catalase :

L'importance des phénomènes de peroxydation en physiopathologie a incité l'école Espagnole à étudier d'une part la lipoxydase, capable d'induire la formation de lipoperoxydases, d'autre part la catalase, capable d'exercer une action sur la formation des peroxydes.

BARCELO et Coll. mirent en évidence l'antagonisme qui existe entre les actions de ces deux enzymes sur l'excrétion urinaire de la créatine, de l'acide urique et des 17 hydroxycorticoïdes. L'augmentation de l'élimination urinaire de ces produits, déterminée par l'administration au cobaye de la lipoxydase, fut inhibée par l'injection simultanée de la catalase. Puis, étudiant sur le cobaye normal l'action de la catalase seule, ils constatèrent que cette dernière semblait capable de faire diminuer l'élimination urinaire des substances précitées. De plus, l'enzyme déterminait une baisse de l'uricémie.

Absence de dose léthale :

L'administration de 5.000 à 20.000 unités par kg de poids à des rats pendant deux mois est parfaitement supportée par ceux-ci, sans modification de la courbe pondérale ni lésion histo-pathologique à l'autopsie. Il est impossible de déterminer la D.L. 50.

Définition d'une unité :

On évalue l'activité du produit par la capacité qu'il a de décomposer le peroxyde d'hydrogène dans un temps donné et dans des conditions de température et de pH déterminées.

Ainsi, l'unité catalasique est définie comme étant l'activité de l'enzyme agissant sur l'eau oxygénée à une vitesse telle qu'une micromole d'eau oxygénée (0,034 mg) soit détruite en 60 secondes à 25° et à pH 7 dans les conditions du dosage.

MODE D'ACTION DE LA CATALASE

dans la dysmétabolie purinique de la maladie goutteuse.

La goutte chronique, nous le savons, comporte une surcharge tissulaire uratique. Le tophus en est l'élément clinique le plus caractéristique, parmi les autres localisations l'hyperuricémie domine le syndrome biologique. Trois hypothèses pourraient en expliquer la formation :

- Une insuffisance rénale urico-éliminatrice ;
- Une hyper-uricogénèse ;
- Un déficit de l'uricolyse.

Connaissant les propriétés catalasiques et peroxydasiques de l'enzyme ainsi que son pouvoir dans les processus d'oxydation de l'organisme, le problème est maintenant de chercher sur lequel de ces mécanismes la catalase pourrait intervenir pour stopper "l'erreur métabolique".

D'autre part, comment s'expliquer les résultats obtenus :

- chute de l'uricémie ;
- stabilité de l'uricosurie.

A) - Dans un premier temps :

Nous envisagerons le rôle d'une insuffisance rénale urico-éliminatrice dans le déterminisme de la goutte.

Il fut soutenu par GARROD et plusieurs autres auteurs, qui pensent qu'en dehors de toute insuffisance rénale existe un déficit électif de l'excrétion de l'acide urique. Cet acide est excrété en presque totalité par les voies urinaires. (95 % pour GEREN, 80 % pour la majorité des auteurs).

Il est filtrable en totalité à travers les glomérules. Au cours de sa traversée tubulaire, 90 % et 95 % sont réabsorbés.

La réabsorption croît avec l'uricémie plasmatique jusqu'à une limite qui définit la masse tubulaire de réabsorption et qui n'est jamais atteinte dans les conditions physiologiques.

A côté de ce mécanisme, GUTMAN et YU imaginent une sécrétion tubulaire et envisagent en dehors de l'insuffisance rénale un trouble de l'élimination rénale de l'acide urique car les clearances uratiques sont normales chez le goutteux de même que le taux d'uraturie, qui est même augmenté parfois.

Mais LEDERER, AMIRA, MUGLER trouvent au contraire des clearances uriques diminuées et en concluent que les goutteux éliminent insuffisamment d'acide urique aux basses diurèses, (inférieures à 1 ou 1,5 ml par minute) qui sont les diurèses physiologiques.

Car l'élévation de l'uricémie s'accompagne d'une augmentation de la clearance uratique, plus sensible chez le sujet normal que chez le goutteux. Certains auteurs ont voulu voir dans ce fait une confirmation du rôle d'un déficit urico-éliminateur spécifique.

Devant ces résultats contradictoires, il est difficile de résoudre actuellement le problème de l'insuffisance urico-éliminatrice comme facteur physio-pathologique de la goutte, mais on ne peut nier formellement qu'une telle insuffisance soit à l'origine au moins en partie de certaines hyperuricemies.

B) - Rôle de l'hyper-uricogénèse :

Trois ordres d'arguments militent en sa faveur :

I)- Une surcharge alimentaire -

susceptible d'augmenter les purines exogènes dont le terme ultime de dégradation constituerait un excès d'acide urique.

En effet, l'ingestion d'aliments riches en purines (viscères, thymus, chair musculaire) entraîne une augmentation de l'uraturie ; de même, un régime apurinique réduit l'uraturie quotidienne d'environ 100 mg.

Les purines ingérées marquées par N¹⁵ sont rapidement transformées en acide urique par l'homme.

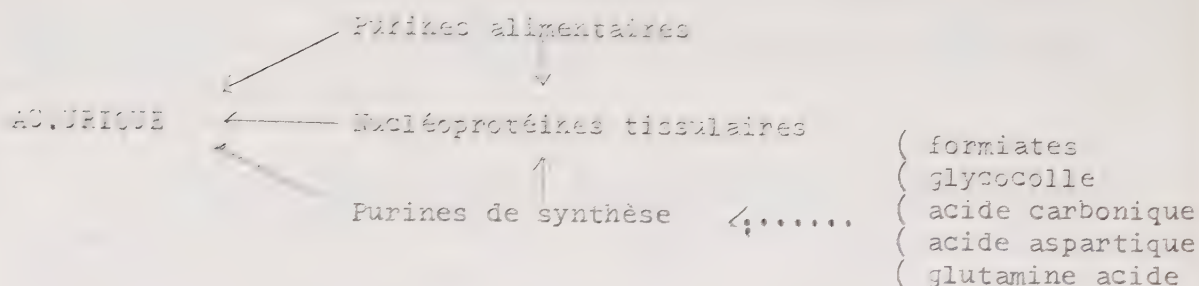
2)- Une dégradation excessive des nucléoprotéines tissulaires -

telle qu'elle survient au cours de maladies hématopoïétiques (maladie de VAQUEZ, leucoses chroniques ...) par destruction de noyaux cellulaires riches en acide nucléique ; mais en dehors de ces maladies rien ne permet de penser qu'un tel processus puisse intervenir dans la goutte.

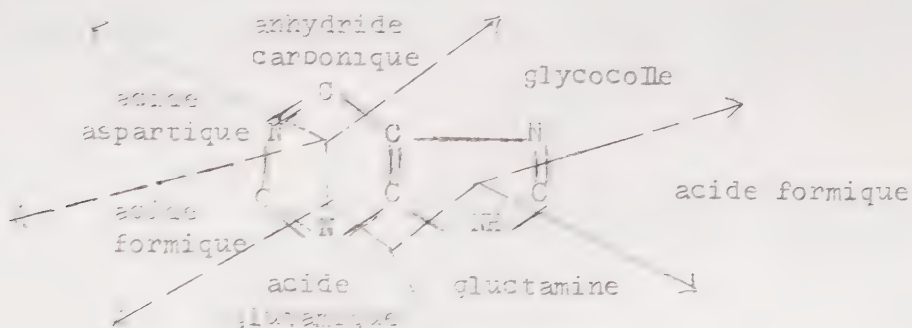
3) - La transformation directe de composés puriniques

synthétisés par l'organisme à partir de substances simples dont il dispose en abondance ; glycocolle, formiates, acide carbonique, acide aspartique, glutamine acide ... en acide urique.

Le schéma suivant peut résumer les sources de l'acide urique :

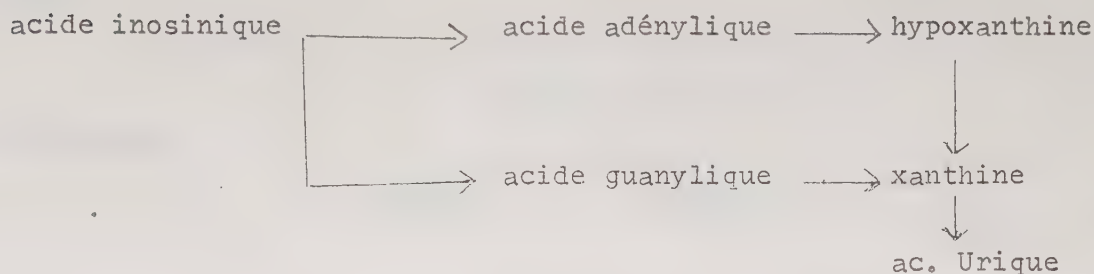


Un second schéma est emprunté à Wingaarden et montre l'origine des éléments constitutifs du noyau purinique :



Les études actuelles permettent de penser que cette synthèse s'effectue par l'union d'un ribose et du phosphate à l'acide aspartique qui, par transformation successive donnera un nucléotide, l'acide inosinique

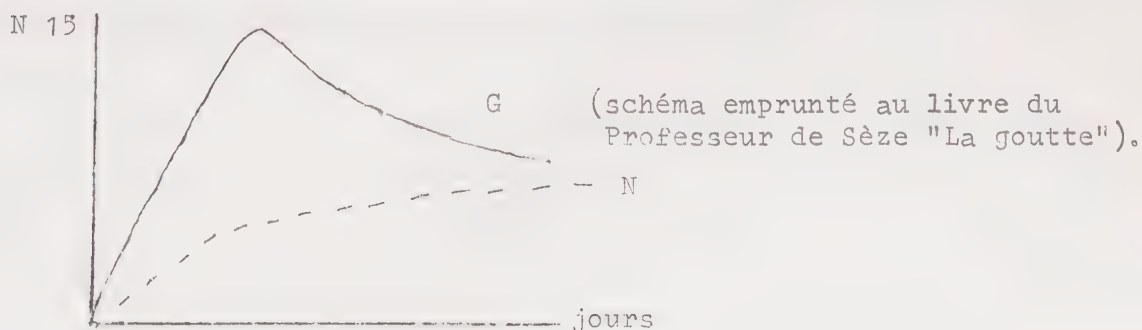
Le métabolisme complexe aboutit aussi à l'acide urique :



La synthèse directe de composés puriniques est actuellement considérée comme l'hypothèse la plus valable dans la genèse de la maladie goutteuse.

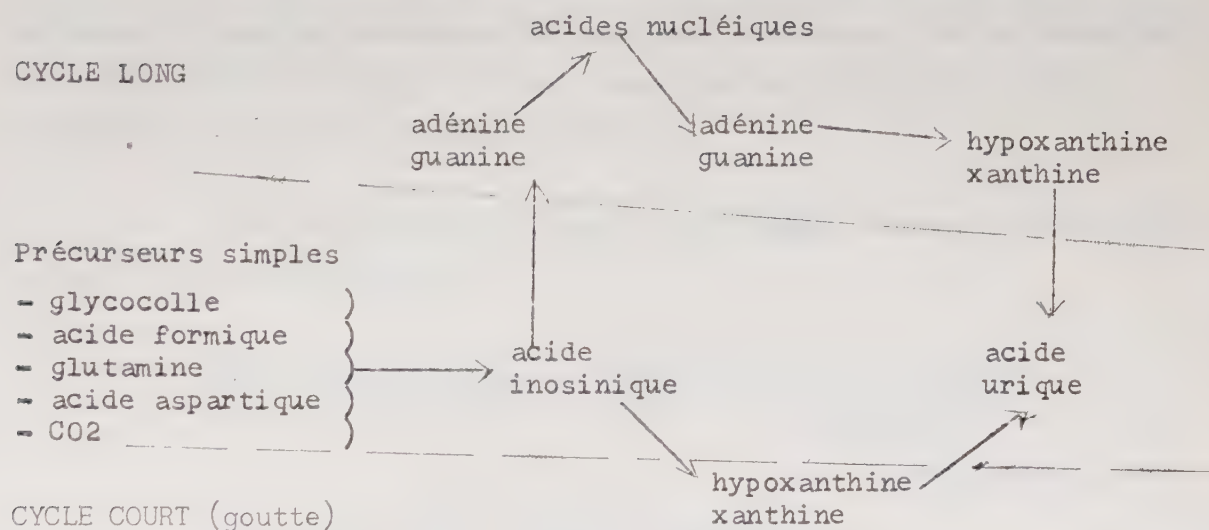
Elle s'appuie sur des expériences menées grâce aux isotopes radio-actifs N^{15} et C^{14} dont on marque les substances qui seront utilisées dans la biosynthèse purinique. On retrouve ces isotopes dans l'acide urique urinaire.

Chez le goutteux on a montré une incorporation plus rapide et plus intense des précurseurs simples que chez le sujet normal.



En plus de l'hyper-uricogénèse, il existerait un "court-circuitage" métabolique. Les purines synthétisées se transformeraient directement en acide urique sans intégration au métabolisme normal des acides nucléiques. On peut schématiser ainsi le cycle métabolique

du goutteux dit "cycle court" et le métabolisme normal dit "cycle long".



Cette hyper-uricogénèse serait due à un trouble enzymatique héréditaire, mais le chromosome sexuel ne porte pas cette tare génétique et aucune explication satisfaisante n'a été trouvée à la prédominance très nette de la goutte dans le sexe masculin.

Nous venons de montrer comment peut être envisagé actuellement le problème de l'hyper-uricogénèse. Des recherches en cours, il découle que probablement la catalase agit au début du cycle métabolique des purines : par destruction des précurseurs simples des purines, elle diminuerait l'uricogénèse. Or l'hyper-uricogénèse est la cause principale de l'hyper-uricémie.

De plus, la catalase régulariserait le cycle métabolique lui-même, et empêcherait "l'erreur" de GUTMAN, autrement dit la transformation des purines en acide urique par un "cycle court" ne passant pas par les acides nucléiques.

C) - Rôle d'un déficit de l'uricolyse :

Pour essayer de comprendre mieux le mécanisme de cette hypothèse, il semble nécessaire de rappeler brièvement ici la constitution des nucléo-protéines et les phases de leur dégradation pour aboutir à la molécule d'acide urique.

Les nucléo-protéines sont constituées de protéines basiques unies à un acide nucléique.

Cet acide nucléique est formé de : bases azotées
aldo-pentose
ac. orthophosphorique

Les bases azotées sont de deux types :
purines et pyrimidines.

Seules les purines qui entrent dans la constitution des acides nucléiques nous intéresseront ici : ce sont l'adénine et la guanine. Ces composés et leurs produits de dégradation : hypoxanthine et xanthine donnent naissance à l'acide urique. Ce dernier semble être le produit ultime du catabolisme des acides nucléiques chez l'homme. En effet, dans ses humeurs, il ne possède pas l'uricase, enzyme qui, chez les mammifères, transforme la molécule d'acide urique en allantoiné retrouvée dans l'urine.

Aussi pourrait-on concevoir un déficit de l'uricolyse comme facteur possible de l'hyper-uricé.

Les isotopes radio-actifs apportent une large contribution à cette recherche : l'injection d'acide urique marqué par N^{15} chez le sujet normal montre qu'il manque dans l'acide urique urinaire environ 20 % de la quantité injectée. Le reste de l'azote isotopique se re-

trouve dans l'urée et l'ammonium urinaires et dans l'azote fécal. Environ 20 % de l'acide urique injecté subit donc une destruction à l'intérieur du tube digestif, probablement par l'intermédiaire d'enzymes bactériennes.

Chez le gouteux, des expériences menées parallèlement et de façon identique montrent que l'excrétion fécale de N¹⁵ est nettement plus forte que chez le sujet normal.

Son uricolyse intestinale ne semble pas diminuée, puisque l'acide urique en excès subit une destruction intestinale plus ou moins totale.

Ceci condamne l'hypothèse de l'insuffisance de l'uricolyse dans le déterminisme de la goutte.

Mais les processus de destruction uratique intestinale n'expliquent pas totalement les phénomènes d'uricolyse.

L'existence d'autres facteurs extra-intestinaux et non uricasiques semble suspectée sur la présence d'allantoïne dans l'urine humaine en quantité minime, certes.

PUIG MUSET et Coll. s'attachant au problème de l'uricolyse exploitent le fait que l'acide urique est attaqué par un processus d'oxydation.

Chimiquement l'oxydation de la molécule d'acide urique par le permanganate en milieu alcalin produit de l'allantoïne.

Les systèmes de la cytochrome-cytochrome oxydase et des peroxydases permettent d'envisager l'existence d'une uricolyse enzymatique :

- la première oxyderait lentement l'acide urique (GRIFFITHS)
- CANELLAKIS et VILLA ont montré que les peroxydases ont un effet uricolytique.

Or, la catalase se comporte en peroxydase et "elle donne le maximum de désintégration de l'acide urique". Il semble donc prouvé que cette réaction intervient réellement dans le processus d'uricolyse.

Ainsi donc, les travaux espagnols et américains mettent l'accent sur cette action catabolique de la catalase, par laquelle elle compense le trouble majeur qui définit la goutte.

Par cet effet, elle fait diminuer conjointement uricémie et uricosurie, la chute de l'uricémie demeurant le phénomène essentiel.

CONCLUSIONS -

Dans ce premier chapitre, nous avons schématisé les trois mécanismes pouvant être à l'origine de l'hyper-uricémie de la goutte.

Il en découle que, parmi les hypothèses envisagées, celles d'une insuffisance rénale d'élimination et d'un déficit de l'uricolyse intestinale ne peuvent être retenues, tout au moins en tant que phénomène important ; il n'est pas prouvé toutefois que l'un ou l'autre de ces processus soit totalement exclus, leur incidence sur l'hyperuricogénèse demeurant faible.

La théorie la plus communément admise actuellement repose sur un excès de synthèse endogène des purines : tous les auteurs s'accordent sur ce point.

Et la catalase, nous l'avons montré, agit essentiellement

- d'une part sur l'élaboration excessive de l'acide urique ;
- d'autre part sur l'hyper-uricémie elle-même, par son effet uricolytique.

Ainsi les deux points d'action de l'enzyme semblent se situer aux deux extrémités de la chaîne métabolique des acides nucléiques.

LA CATALANIE
PAGE AUX MEDICATIONS CLASSIQUES
DE LA CATALANIE

- 000 -

Face aux médications classiques de la goutte, la catalase semble occuper une place privilégiée grâce à son absence totale de toxicité et à ses possibilités thérapeutiques bien établies maintenant.

Jusqu'ici la goutte se heurtait essentiellement à la colchicothérapie prolongée, aux urico-éliminateurs, aux salicylés à la phénylbutazone et aux hormones corticoïdes.

1) - Le traitement par la colchicine, méthode anciennement préconisée, est encore très utilisé de nos jours. Il n'influence pas la surcharge uratique tissulaire, n'abaisse ni l'uricémie, ni l'uraturie, ni le pool miscible de l'acide urique, n'entrave aucunement l'apparition des tophus et des arthropathies. Son rôle surtout préventif permet de réduire le rythme des accès. Son indication majeure s'applique aux gouttes à crises fréquentes et en association possible à la catalase et aux urico-éliminateurs.

2) - Ces dernières substances : bénémid, sulfinpyrazone, zoxazolamine ... augmentent l'élimination urinaire de l'acide urique. Il est probable qu'elles agissent en entravant la réabsorption tubulaire de l'acide urique et en augmentant la clearance uratique.

Par ce mécanisme, l'hyper-uraturie engendre une chute de l'uricémie qui en général se normalise au bout de quelques semaines de traitement. Cliniquement on observe un arrêt du processus de surcharge uratique : les tophus cessent de croître pour diminuer ensuite ; les arthropathies ne s'aggravent plus. Enfin, on obtient des rémissions plus longues entre les accès.

Ce traitement uricosurique entraîne une diminution du pool miscible de l'acide urique et agit donc sur les concrétions uratiques qui y participent par leurs couches superficielles.

Mais ses effets s'annulent lors de son arrêt et il doit être indéfiniment poursuivi.

Malheureusement cette thérapeutique a des inconvénients qui peuvent nécessiter son interruption :

- lors des premières semaines, elle déclenche assez souvent des crises aiguës. Certes l'association systématique de la colchicine en évite parfois l'apparition. Mais il n'est pas rare devant la violence et la répétition des fluxions de surseoir à son application.

- de plus, l'hyper-uraturie facilite les précipitations uratiques urinaires. Les crises de colique néphrétique sont une éventualité fréquente en particulier sur les goutteux déjà lithiasiques.

Malgré la cure de diurèse jointe à l'alcalinisation des urines, l'interruption s'impose parfois.

3) - Quant aux salicylés, nous n'ignorons pas la part certaine qu'ils prennent en tant qu'adjuvants du traitement de la goutte. Leur pouvoir urico-éliminateur, non négligeable aux fortes doses, joint à leurs vertus antalgiques et anti-inflammatoires, en font une médication utile dans les arthropathies uratiques et dans la prévention des accès. L'intolérance gastrique qu'ils entraînent aux doses actives en limite la prescription et ils restent indiqués

au cours de gouttes gravement invalidantes répondant mal à la médication urico-éliminatrice, et en association à la catalase, pour laquelle ils ne développent aucun antagonisme.

4) - Lorsque, pour l'une de ces raisons, la médication uricosurique devait être abandonnée, il n'existait jusqu'ici aucun traitement de remplacement de la goutte chronique.

Certes, la phénylbutazone et les hormones corticoïdes, plus semble-t-il par leur rôle anti-inflammatoire que par leur effet hypo-uricémiant, présentent un intérêt sur les arthropathies uratiques et sur les tophus lorsqu'ils sont le siège de phénomènes inflammatoires irréductibles.

Mais ces médicaments exposent à des accidents digestifs, sanguins et oedémateux, sans proportion avec la maladie à traiter qui en limitent considérablement l'usage. Ils ne sauraient être utilisés en cure continue à titre uricosurique.

Aussi, sommes-nous en droit d'apprécier l'apparition dans la thérapeutique d'une catalase dont les effets heureux n'ont pas la fâcheuse contre-partie des traitements actifs déjà connus, et dont l'utilisation large, de ce fait, permet de restreindre l'emploi des médications plus nocives.

Nous manquons encore de recul pour juger de la valeur exacte de la catalase à longue échéance ; comme dans toute expérimentation clinique, bien qu'elle ait déjà fait ses preuves, nous n'avons pu fonder notre jugement que d'après les résultats immédiats.

Avant de présenter nos observations personnelles, il nous paraît profitable de rappeler maintenant les résultats obtenus par certains auteurs dans la goutte et sur les taux d'uricémie, en les résumant brièvement. Remarquons toutefois que les travaux espagnols ont porté sur une catalase et que ce produit diffère de la catalase étudiée par nous, rendue spécialement atoxique par sa technique originale de purification.

Mode d'action	Colchicine	Phénylbutazone	Corticoïdes	Salicylés
	spécifique de l'inflammation goutteuse	anti-inflammat. uricos. faible	id.	id. à fortes doses
Effets	0	↗	↗	↗
	0	↓	↓	
	aucune action	aucune action		
	"	excellente action	bon effet	amélioration
	ralenti			légèrement diminué
Incidents et Accidents	Irritation gastro-intestinale	1-Tr. gastriques (ulcus ++) 2-Algies digest. 3-Tr. sanguins 4-Tr. cutanés 5-Accès de goutte 6-Oedèmes	1-Tr. digestifs 2-Oedèmes 3-Hypertension 4-Ostéoporose	1-Tr. gastriques 2-Intolérance cochléo vestibulaire aux fortes doses 3-Accidents rénaux
Antagonisme				
Indications	Tt accès aigu Tt préventif	Arthropathies douloureuses rebelles surveillance++	Ind. limitées résistance à bénomid, Aspirine	Si échec du Bénomid id.

DES MEDICATIONS CLASSIQUES ET DE LA CATALASE

(Suite)

Mode d'action	Bénémid	Atophan	Zoxazolamine	Anturan	Catalase
	Uricosurique	id.	- id. puissant++; - décontracturant	uricosurique	uricolytique
Uraturie	↗	↗	↗	↗	uraturie nle ou diminuée
Uricémie	↓	↓	↓ remarquable	↓	↓ rapide
Tophus	bonne action mais tardive		bonne action	action tardive	diminution rapide
Arthropathies	amélioration		apporte un soulagement	excellente action	act.excellente et rapide
Rythme des accès	ralenti			ralenti	espacés ou supprimés
Incidents et Accidents	1-Intolérance : rash, fièvre 2-Troubles dyspept. 3-Accès de goutte 4-Coliq.néphrétiq.	1-Tr. digestifs 2-Tr. cutanés 3-Accidts rénaux 4-Ictères ++	1-Tr. digestifs 2-Tr. cutanés 3-Coliq.Néphrét. 4-Accès de goutte 5-Vertiges,céphal	1-Tr.Gastriques 2-Accès Goutte 3-Coliques Néph.	Néant
Antagonisme	Salicylés		Salicylés	Salicylés	Néant
Indications	Goutte tophacée + arthropathies douloureuses	Restreintes	Goutte tophacée + arthropathies douloureuses	id. Bénémid	Toutes les formes de goutte; tophus, f. rénales.

O B S E R V A T I O N S

- oOo -

- 1) - Nous résumons ici tout d'abord les résultats obtenus par BARCELO et SANS SOLA (Med. Clin. Barcelone 1960).

Sur vingt malades dont quatorze gouteux, ces auteurs ont expérimenté une catalase ; ils les ont soumis à un régime constant et ont pratiqué un dosage d'uricémie avant d'entreprendre le traitement, aux doses initiales de cinq à 10.000 unités par jour en injection intra-musculaire.

Ils ont obtenu une baisse constante des chiffres d'uricémie plus fortement marquée entre le dixième et le quinzième jour du traitement pour se stabiliser ensuite. Uraturie et cholestérol sanguin ont diminué conjointement.

(Ils ont observé, par ailleurs, le phénomène d'uricolyse chez des sujets dont les constantes biologiques étaient normales ; acide urique sanguin et cholestérol ont subi une diminution, cependant moindre).

Chez les gouteux, l'efficacité de la catalase s'est manifestée par un espacement des crises, une sédation des douleurs articulaires et la disparition de l'aspect cyanique du visage. Aucune action sur l'accès aigu n'a été notée. Dans deux cas, sont apparus des phénomènes de sensibilisation qui ont dû faire interrompre le traitement.

Sur 14 goutteux soumis à la catalase (10.000 U/24h)
Tous ont observé un régime alimentaire pendant le traitement
2 goutteux hyper-uricémiques ont pu constater l'amélioration remarquable de leurs arthropathies uratiques et voir leur uricémie diminuer de façon importante entre le 10° et le 15° jour de traitement.
3 d'entre eux ont perdu leur coloration cyanique du visage.
4 avaient une uricémie voisine de la normale ; elle a baissé.
2 ont été contraints d'interrompre pour intolérance.
La catalase n'a amené aucune amélioration pendant les accès aigus.

(Tableau récapitulatif des résultats acquis par l'Ecole Espagnole)

2) - Les travaux de RASMUSSEN, AUDIER et TOREL (Marseille 1962) montrent l'action d'une catalase lyophilisée sur 40 sujets hyper-uricémiques dont 29 étaient goutteux.

Ils n'ont observé aucun accident d'intolérance; la catalase n'a pas provoqué de crises aiguës au début du traitement ni de crises de colique néphrétique. Les chiffres d'uricémie ont notablement diminué. Les goutteux tophacés ont pu apprécier la fonte de leurs dépôts uratiques et leurs jointures enraidies se sont assouplies en même temps que les douleurs s'estompaient.

Sur 40 hyper-uricémiques soumis à la catalase (25.000 u/24 h) pendant 30 à 90 jours.
3 étaient porteurs de tophus 2 vus à l'occasion d'une phlébite 29 sujets à des accès hebdomadaires, traités par les uricosuriques et la Phénylbutazone lors des crises. 6 atteints de polyartériose segmentaire coronarienne et périphérique avec hypertension
Des 3 goutteux tophacés : 2 ont vu leurs dépôts uratiques diminuer puis disparaître en 4 à 6 mois le 3ème en 35 jours alors que son tophus était ulcéré depuis 9 ans L'uricémie de ces malades n'a amorcé qu'une baisse minime.
Pour tous les autres, l'uricémie s'est normalisée entre 20 et 50 jours.
Aucun lithiasique rénal n'a eu de crise de C.N. sous Tt.
Aucun accident d'intolérance n'a été signalé.
Dans tous les cas, l'uricémie a remonté après l'arrêt du Tt.

(Tableau récapitulatif des résultats acquis à MARSEILLE. Thèse TOREL)
(1962)

3) - Nous apportons maintenant quelques observations personnelles recueillies dans les Services du Pr LEMAIRE (Hl Saint-Antoine) et du Dr GAUCHER (Fond. L. Bellan) ainsi que des courbes d'uricémie et de cholestérolémie chez des sujets soumis à la catalase.

OBSERVATION N° 1

=====

Mr P..... - (Dossier n° 9317) - 65 ans - Industriel.

Goutte polyarticulaire avec lithiase rénale.

- Le premier accès de goutte typique, aux deux gros orteils, frappe le malade à l'âge de 36 ans.

Depuis 1954, il est suivi régulièrement en clientèle privée.

A la suite de cette première crise, le rythme des accès se maintient à un ou deux par an. D'abord localisés aux gros orteils, ils se manifestent à partir de 50 ans sous forme polyarticulaire, touchant pieds, genoux, coudes et mains ; dès lors, leur durée s'accroît ; ils tendent à se prolonger dix à quinze jours et même plus. Certains d'entre eux, particulièrement aigus, s'accompagnent de poussées fébriles atteignant ou dépassant 39°.

La Phénylbutazone a une action élective sur les accès.

Antécédents

- Le grand-père maternel était goutteux.
- Notre malade a toujours mené une vie sédentaire, et jadis, a fait des écarts alimentaires fréquents.
- Il souffre d'une colite spasmodique et de troubles dyspeptiques banaux (flatulence, langue saburrale).
- Mais, surtout, il a eu autrefois plusieurs crises de colique néphrétique ; elles ont d'ailleurs cessé depuis 10 ans environ, alors que les accès de goutte s'intensifiaient.

Il garde, actuellement, des éliminations de sable urinaire.

Traitements antérieurs.

Outre la phénylbutazone, dont l'action demeure élective lors des accès aigus, le Bénémid à faibles doses (en raison des antécédents lithiasiques), la Pipérazine, les uricolytiques doux, associés à la Colchicine, ont été prescrits.

Ces médications ne semblent pas prévenir les accès qui restent fréquents : deux à trois accès importants, polyarticulaires, par an.

Les cures à EVIAN sont suivies d'une sédation de quelques mois.

Le régime est observé correctement.

Examen clinique.

- Sujet un peu gras et pâle - lm 77 - 82 Kg
- Abdomen mou, hypotonique. Foie normal.
- T.A. = 13-8
- Auscultation cardiaque : petit souffle systolique apexien (ECG normal)
- Il existe de petits tophus de l'oreille.
- Par contre, aucune déformation articulaire en dehors des accès.

Laboratoire

- Depuis 1954, le taux de l'uricémie oscille entre 68 et 146 milligrammes.
- Lors d'un accès particulièrement aigu en Mars 1962 (genoux, coudes et chevilles) :

- Uricémie : 104 mg
- Cholestérol total : 2,72 g
- Urée : 0,64
- PSF : 56 %
- Van Slyke : 39 %

C'est à ce moment qu'un traitement par la catalase est institué.

Le malade reçoit trente-cinq injections intra-musculaires à raison d'une tous les deux jours et tolère parfaitement le produit.

Le 19 Juin 1962 :

- Uricémie : 68 mg
- Cholestérol : 2,31 g
- Urée : 0,55

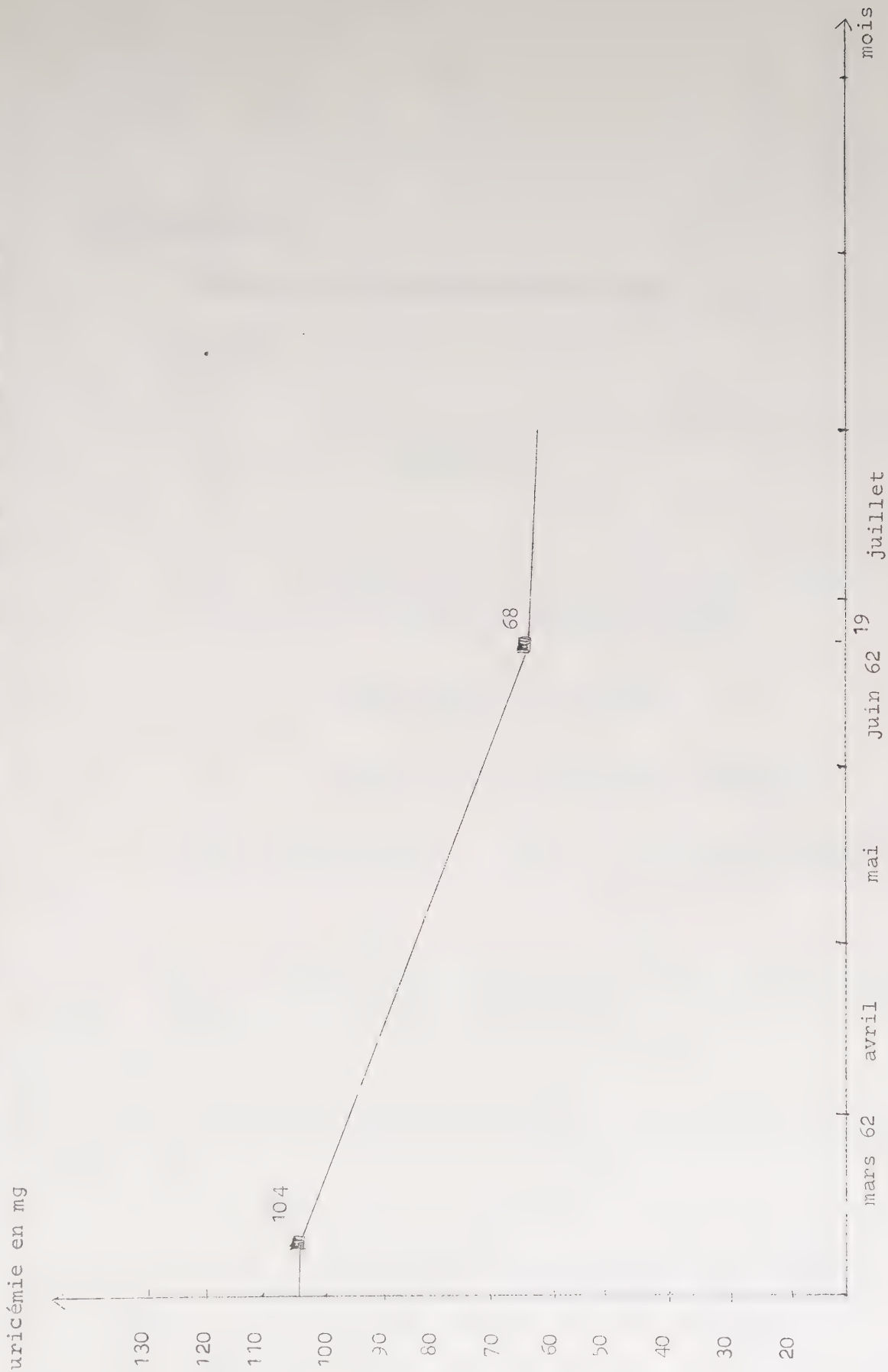
Ultérieurement, un traitement de consolidation par la colchicine est prescrit : un granule tous les deux à trois jours.

Le résultat est remarquable : aucun accès pendant près d'un an.

Mais en FEVRIER 1963, un nouvel accès subaigu touche le pied droit et la main gauche, suivi d'un torticollis aigu qui cède à la phénylbutazone.

Au total, la catalase a été bien tolérée et a permis une rémission prolongée. De plus, il faut noter qu'elle n'a provoqué aucune colique néphrétique, ni douleur rénale chez ce lithiasique.

Monsieur P ... n° 9.317 ~ 65 ans ~ Industriel



OBSERVATION N° 2

=====

Monsieur M... Employé de bureau - Age ?

Goutte.

Ce malade est vu pour la première fois en novembre 1960 pour un "pied inflammatoire".

Le mode de début et les caractères cliniques font suspecter une étiologie goutteuse ; des examens sanguins systématiques trouvent une uricémie augmentée (60 mg).

L'examen général est normal.

Il n'existe aucun antécédent particulier.

Le traitement proposé associe phénylbutazone et corticoïdes ; l'inflammation du pied disparaît en une semaine environ.

La survenue d'une crise typique de goutte sur le pied opposé vient confirmer le diagnostic déjà envisagé. La radiographie montre une ostéoporose et une ostéophytose.

Le traitement par la catalase est mis en oeuvre, au début associé à la colchicine et à la physiothérapie :

- pendant trois mois consécutifs, une I.M. quotidienne ;
- par la suite une injection tous les deux jours ;
- enfin une seule par semaine, pendant les deux mois suivants.

La colchicine a été interrompue après les premiers jours.

Le produit est très bien toléré ;

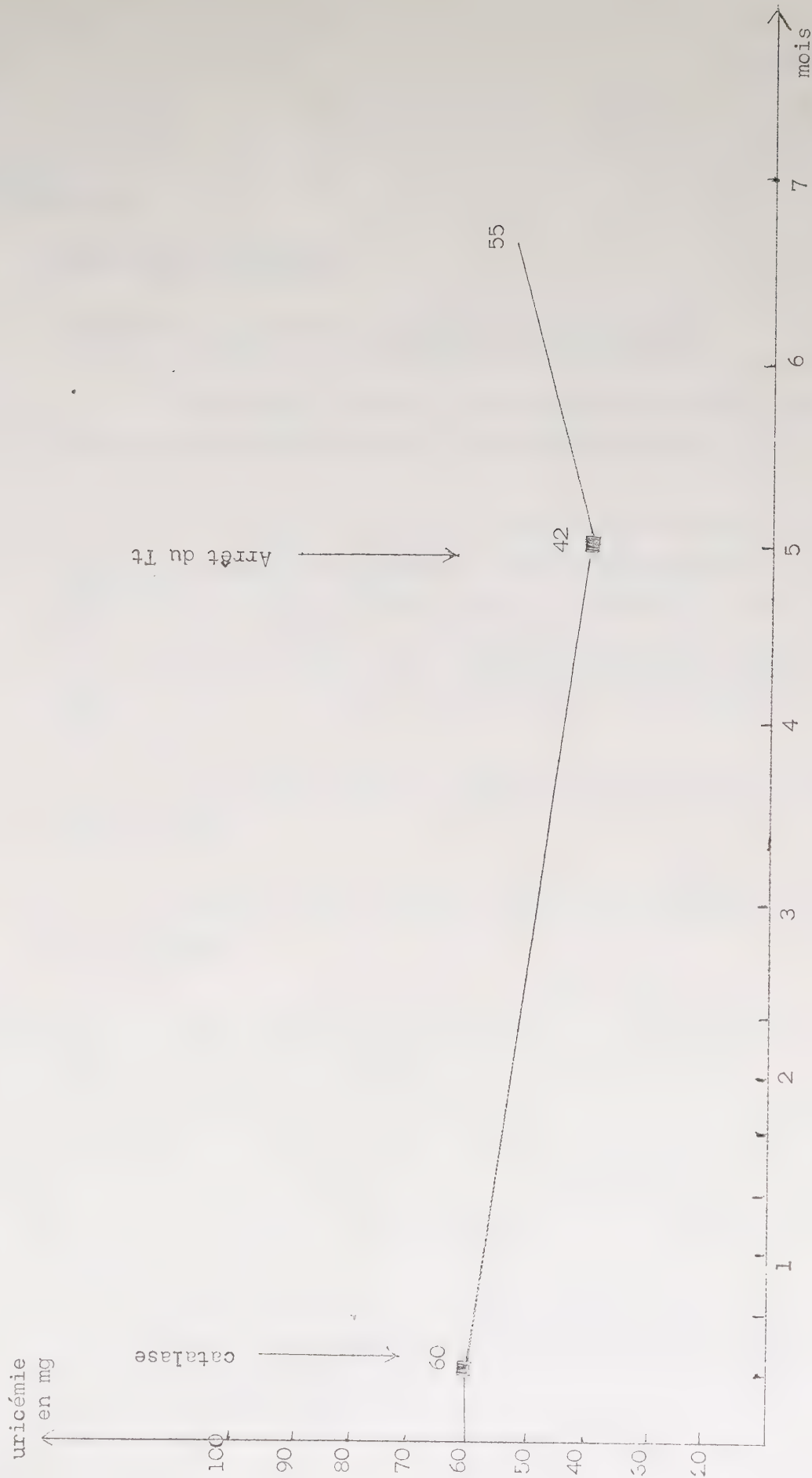
L'amélioration clinique manifeste : aucune crise aiguë pendant toute la durée du traitement ;

Radiologiquement, on note également une certaine atténuation des images ostéoporotiques.

L'uricémie s'est normalisée (42 mg)

Enfin après 53 jours d'interruption du traitement, aucune nouvelle crise n'est signalée ; le taux d'uricémie est remonté à 55 mg.

Monsieur M..... employé de bureau



OBSERVATION N° 3

=====

R.... âge ? - Médecin.

Polyarthrite aiguë goutteuse post-transfusionnelle.

La maladie goutteuse était connue depuis plus de dix ans avec une hyperuricémie élevée, voisine de 125 mg.

C'est une série de huit transfusions sanguines à l'occasion d'une hémorragie digestive d'étiologie non précisée qui déclenche un syndrome poly-articulaire extrêmement sévère dans lequel les deux hanches, les deux genoux, et toutes les articulations des pieds sont prises. L'impotence fonctionnelle est absolue.

Les corticoïdes et la phénylbutazone sont formellement contre-indiqués.

La colchicine doit être interrompue en raison d'accidents toxiques.

Aussi décide-t-on d'essayer un traitement par la catalase à raison d'une injection quotidienne.

On pratique en tout vingt-cinq injections I.M.

Le résultat est spectaculaire ; en moins d'un mois sont obtenues :

- la sédation complète de la polyarthrite aiguë. Les hanches recouvrent leur mobilité ; les genoux et les pieds perdent leur aspect fluxionnaire.

- en même temps, la normalisation de l'uricémie (42 mg).

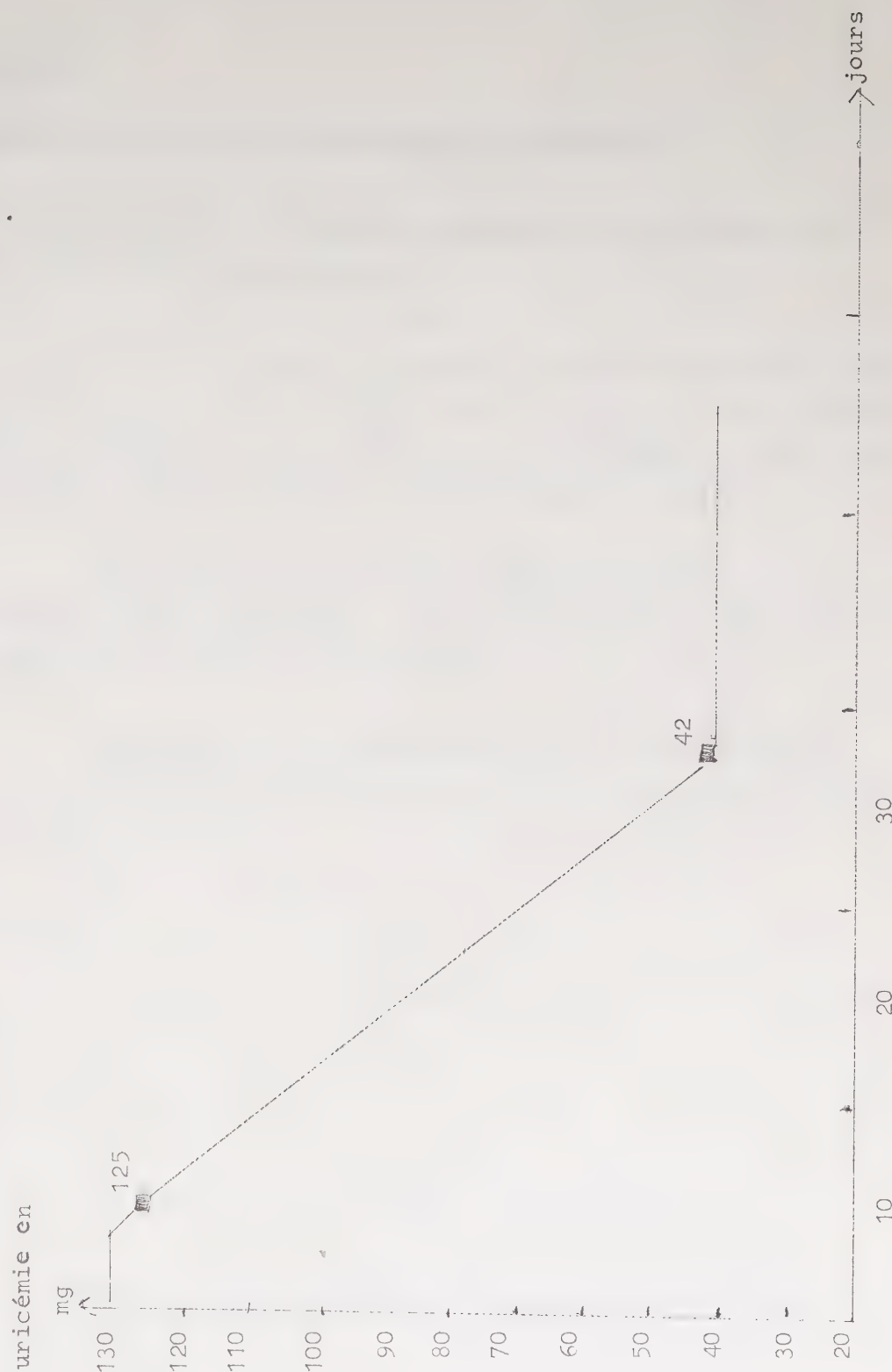
Ce cas est remarquable à plusieurs points de vue :

1) - rapidité d'action, compte tenu surtout de la gravité du mal, sur les signes cliniques ;

2) - chute non moins rapide du taux d'uricémie, constamment élevée depuis dix ans ;

3) - efficacité de la catalase et absence d'intolérance chez un malade dont l'état contre-indiquait les prescriptions "classiques".

Monsieur R.. médecin



OBSERVATION N° 4

=====

Monsieur B... 67 ans - Entrepreneur en plomberie.

Goutte polyarticulaire chronique chez un sujet scléreux à gros foie avec légère atteinte rénale.

C'est à l'âge de 35 ans que la goutte se manifeste pour la première fois chez ce malade. Jusqu'en 1944 il n'avait souffert que d'accès espacés du gros orteil. A cette époque, il subit une crise aiguë, polyarticulaire, particulièrement rebelle.

Dès lors les accès vont se répéter touchant la plupart des articulations des membres ; ils deviennent plus aigus ; plus prolongés, plus rebelles au traitement.

Au décours d'une intervention pour hernie inguinale, une crise suraiguë immobilise Monsieur B. Il aura encore plusieurs crises par la suite.

Antécédents.

Très gros mangeur, éthylique notable, il s'est toujours refusé à observer un régime.

Traitements antérieurs.

Ils n'ont jamais été suivis régulièrement.

Tout au plus, pendant des années, l'absorption de la li-

queur de Laville a constitué l'essentiel de la thérapeutique lors des poussées douloureuses. A deux reprises, en 1961, une tentative à la phénylbutazone s'est soldée par des hémorragies hémorroïdaires sérieuses qui ont nécessité l'interruption du traitement.

Les uricolytiques (Bénémid, Zoxazolamine), ne paraissent pas avoir été pris pendant plus de quelques jours.

Examen clinique.

- sujet pléthorique au faciès cyanique, 1m60 - 83 kg
 - le foie, douloureux à la palpitation, dépasse de trois à quatre travers de doigt le rebord costal.
 - les conjonctives sont subictériques, les urines foncées.
 - Il se plaint d'hémorroïdes saignantes et de varices.
 - le coeur est cliniquement normal, la T.A. oscille entre 15/9 et 19/12, les artères sont sinueuses.
- L'ECG est subnormal ; coeur couché ; aorte opaque et déroulée.
- Il existe des tophus du coude droit ainsi qu'une raideur notable des genoux et des pieds.

Laboratoire.

Octobre 1962 - à l'occasion d'un accès particulièrement sévère, avec fièvre élevée, localisé au deux genoux et aux deux poignets :

- Uricémie : 79 mg
- Cholestérol : 3,70 g
- Urée : 0,57
- Hanger : ++

- Glycémie : 1,42 g
- Uraturie : ++
- Albuminurie : 0,10
- Glycosurie : 4,50 g
- Urobilinurie : +
- PSP : 45 % en 70'

Nous utilisons la catalase le 2 novembre 62 de la façon suivante : une injection intra-musculaire quotidienne durant quarante jours, en complétant ce traitement par un granule de colchicine par jour, associé à un régime alimentaire apurinique, pour la première fois suivie.

L'accès douloureux régresse progressivement, accompagné de l'émission abondante d'urines plus claires.

Fin décembre, l'état articulaire est redevenu normal.

Le 20 janvier 1963 :

- Uricémie : 81 mg
- Cholestérol : 2,60 g
- Urée : 0,51
- Urines normales.

Ce malade n'a pas été revu depuis.

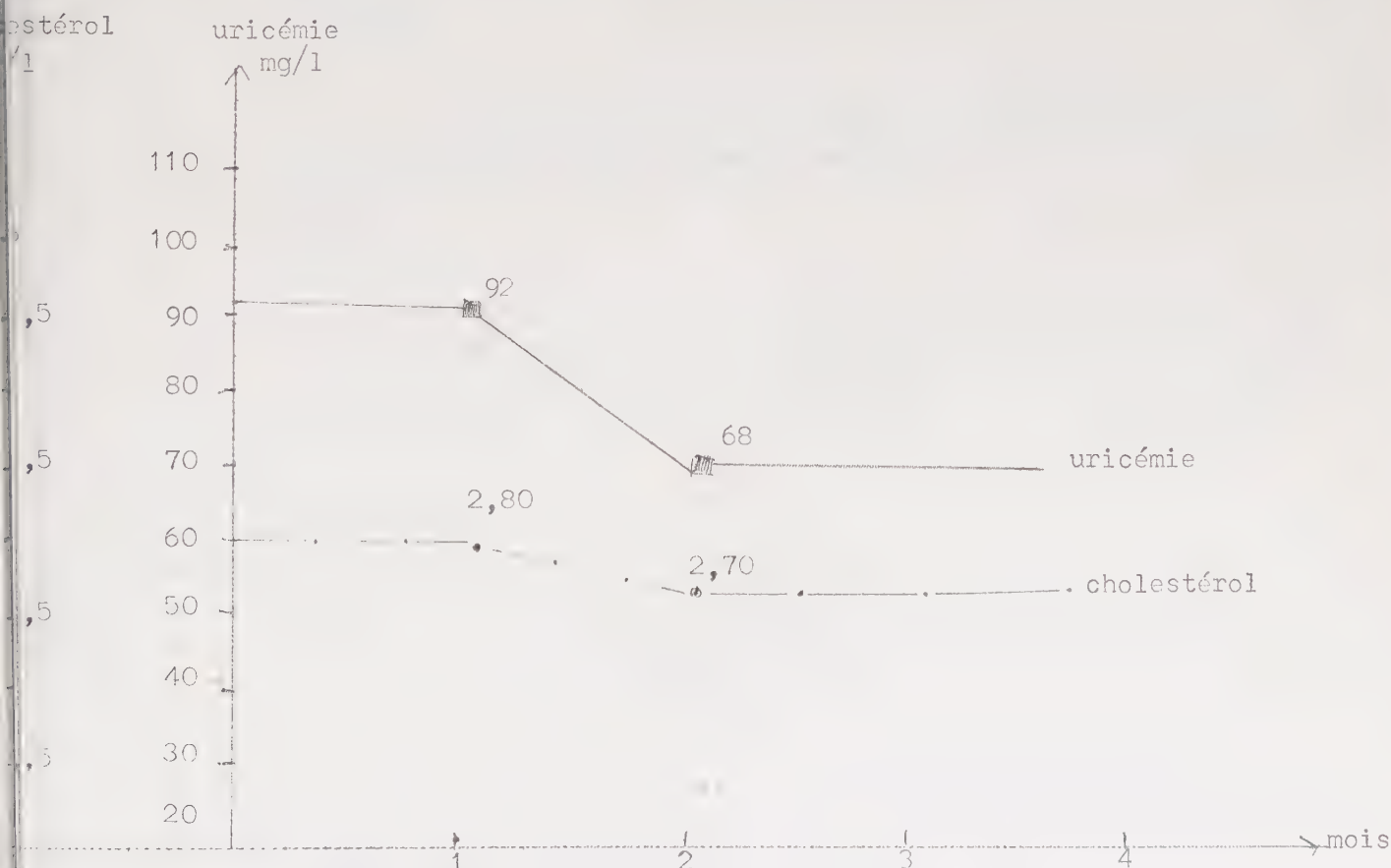
Cette observation met en évidence le bon effet clinique de la catalase ; mais ici, le taux d'uricémie n'a pas varié.

OBSERVATION N° 5

Monsieur de C...- 48 ans - Agent de change.

Goutte typique localisée au gros orteil.

Les premiers accès sont apparus vers l'âge de trente ans. Leur fréquence récemment accrue constitue l'indication d'un traitement par la catalase à raison de trois injections par semaine. L'amélioration obtenue au bout de quatre semaines satisfait ce malade qui n'est plus revu.



OBSERVATION N° 6

=====

Mr L..... - 51 ans -

Goutte avec hyperuricémie élevée et hypercholestérolémie.

Ces anomalies sanguines sont connues depuis plusieurs années ; l'uricémie oscille entre 120 et 140 mg.

Les crises ont fait leur apparition à l'âge de 45 ans ; elles ont atteint, de façon anarchique, les articulations des pieds, des genoux et des coudes et ont été résolues par la colchicine.

Par la suite, un traitement uricosurique (Bénémid) a été appliqué et a provoqué une baisse de l'uricémie aux alentours de 65 mg.

Le malade observe, depuis la découverte de son hypercholestérolémie, un régime assez strict : il a supprimé totalement graisses et beurre de son alimentation depuis cinq ans.

Antécédents.

- Aucune notion de goutte familiale
- Amibiase contractée en TUNISIE
- Ictère fébrile en 1941.

En Juillet 1961, une crise de goutte typique sur le gros orteil immobilise ce malade. Un dosage de l'uricémie indique 65 mg. Cholestérolémie : 3,20 g.

Nous proposons deux séries de catalase comprenant douze injections I.M. chacune (du 13/7/61 au 6/9/61) et effectuons une surveillance régulière des tests biologiques (comme le montre la courbe ci-jointe).

Au terme de ce traitement, l'uricémie s'est abaissée à 26 mg ! et le cholestérol sanguin à 2,25 g.

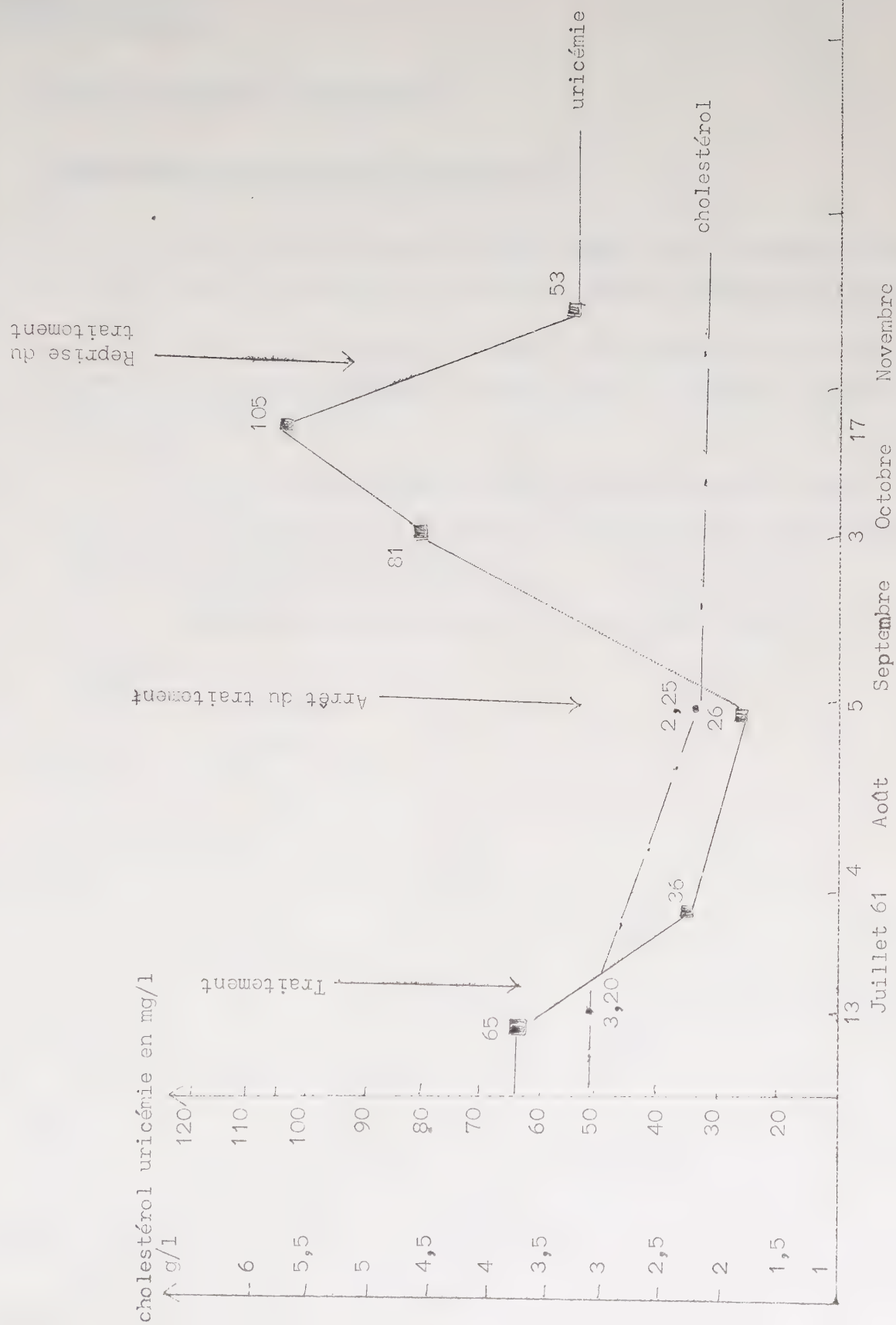
Après un mois et demi d'absence, Mr L... revient consulter et nous faisons pratiquer un nouveau dosage : 105 mg d'uricémie.

Il suffit de reprendre le traitement par la catalase (trois injections hebdomadaires pendant 4 semaines) pour voir, en une semaine, l'uricémie retomber à 53 mg.

Conclusions.

Action rapide et intense de la catalase confirmée à deux reprises ; absence de crise pendant le traitement et après sa cessation.

Monsieur L... 51 ans



OBSERVATION N° 7

Mr B... - 62 ans - Antiquaire -

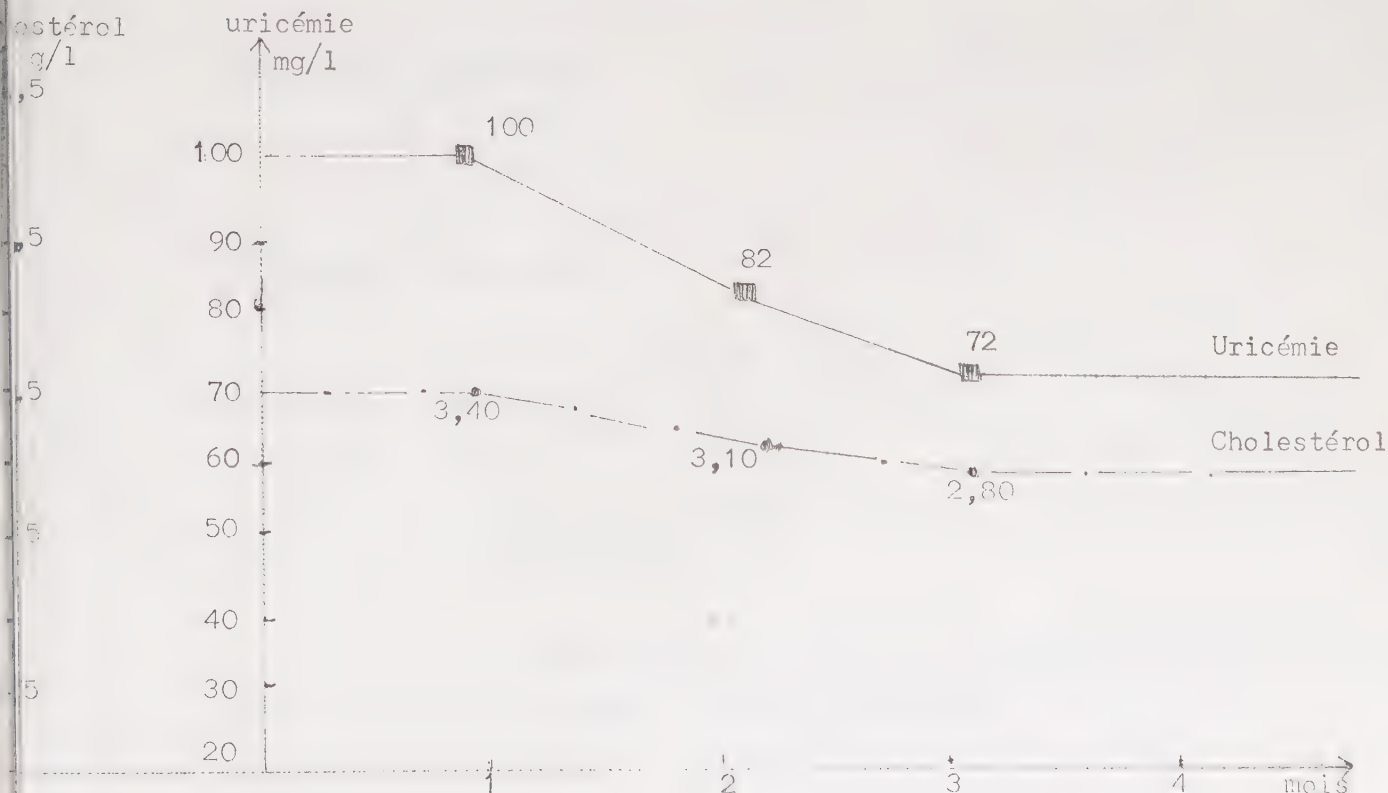
Goutte polyarticulaire et glaucome aigu.

Il s'agit d'une goutte connue depuis une vingtaine d'années et traitée par les médications usuelles avec des résultats variables.

En 1958, ce malade est frappé d'un glaucome aigu, tandis que la maladie goutteuse continue à évoluer avec un chiffre d'uricémie assez élevé (100 mg env.)

Fin 1962, une nouvelle poussée polyarticulaire conduit à instituer un traitement par la catalase (3 injections par semaine pendant 8 semaines) associée aux salicylés.

L'amélioration clinique et biologique est rapide.



OBSERVATION N° 8

M. B..... - 48 ans -

Goutte chronique polyarticulaire.

Le début de l'affection remonte à une dizaine d'années ; à cette époque, les crises douloureuses se localisaient uniquement au talon.

Pendant longtemps, les talalgies se répètent, accompagnées d'atteintes d'autres régions du pied, mais entre les crises, l'état est pratiquement normal.

En 1961, le mal gagne les deux genoux, surtout du côté gauche où l'on décèle une hydarthroses ; la ponction ramène un liquide de formule inflammatoire.

Antécédents familiaux.

Père goutteux.

Traitements antérieurs.

Ils ont été à peu près inexistantes, se limitant à la seule absorption d'aspirine pour tenter d'apaiser les douleurs. Ce qui laisse à penser que le diagnostic n'a pas été porté ; les antécédents familiaux et le caractère fluxionnaire des accès permettent de le poser rétrospectivement.

Lors d'une nouvelle poussée douloureuse sur le genou gauche, on fait pratiquer un dosage d'uricémie : 65 mg.

Une série de 16 injections de catalase, à raison d'une par jour, est prescrite.

Très rapidement, la tuméfaction diminue et les douleurs s'estompent. Il persiste seulement une légère hydarthrose. Un nouveau dosage d'uricémie donne : 63 mg.

Le malade n'est plus revu.

Ce résultat est difficile à apprécier en raison de la courte durée du traitement ; on a obtenu cependant en 16 jours une nette régression des signes articulaires.

OBSERVATION N° 9

Mr D... - 56 ans - Directeur d'une agence de voyages.

Hygroma du coude et hyperuricémie.

Ce malade se présente à la consultation porteur d'un volumineux hygroma du coude gauche.

Il raconte avoir fait une chute alors qu'il était poursuivi par un chien !

A l'examen, il existe devant l'olécrâne, une poche molle fluctuante, peu douloureuse ; la mobilité de l'article est conservée.

Aucun antécédent notable n'est retrouvé.

Toutefois, à l'occasion d'un voyage en ITALIE où il a rencontré un ami, chef de laboratoire, il a fait pratiquer, de façon tout à fait fortuite, un dosage sanguin : cholestérolémie : (2,86 g), uricémie (82 mg) et également hémogramme et vitesse de sédimentation, normaux.

De retour en FRANCE, il essaie un traitement préventif à la Zoxazolamine qu'il doit interrompre devant l'apparition de manifestations cutanées.

En dépit de ces antécédents, l'hygroma du coude est supposé d'origine traumatique ; un essai de ponction reste infructueux ; la radiographie ne décèle aucune anomalie osseuse.

Un dosage d'uricémie, cependant, est demandé.

L'ablation chirurgicale de la poche est proposée à Mr D... mais, mal reçu par une infirmière du service chirurgical, il s'en va et revient nous consulter quelques jours plus tard.

Or, il apparaît que, spontanément, la tuméfaction a presque totalement disparu . Et, en reprenant l'interrogatoire on s'aperçoit :

- qu'il y a eu, en réalité, deux traumatismes successifs du coude à un mois d'intervalle, sans séquelles. Ce n'est que, quinze jours environ après le second, qu'est apparu l'hygroma.
- celui-ci a débuté brusquement, aigu, douloureux avec insomnie les deux premiers jours ; régression spontanée des douleurs en trois jours.
- à l'examen, le coude est maintenant empâté et l'on perçoit plusieurs nodosités sous-cutanées de petit volume.

Entre temps, le résultat du laboratoire nous est parvenu :

- cholestérolémie : 2,66 g
- uricémie : 76 mg
- vitesse de sédimentation : 5-18-31-70 (24° h.)

Nous prescrivons un traitement par la catalase : une injection intra-musculaire quotidienne (décembre 1962) que notre patient reçoit régulièrement pendant deux mois.

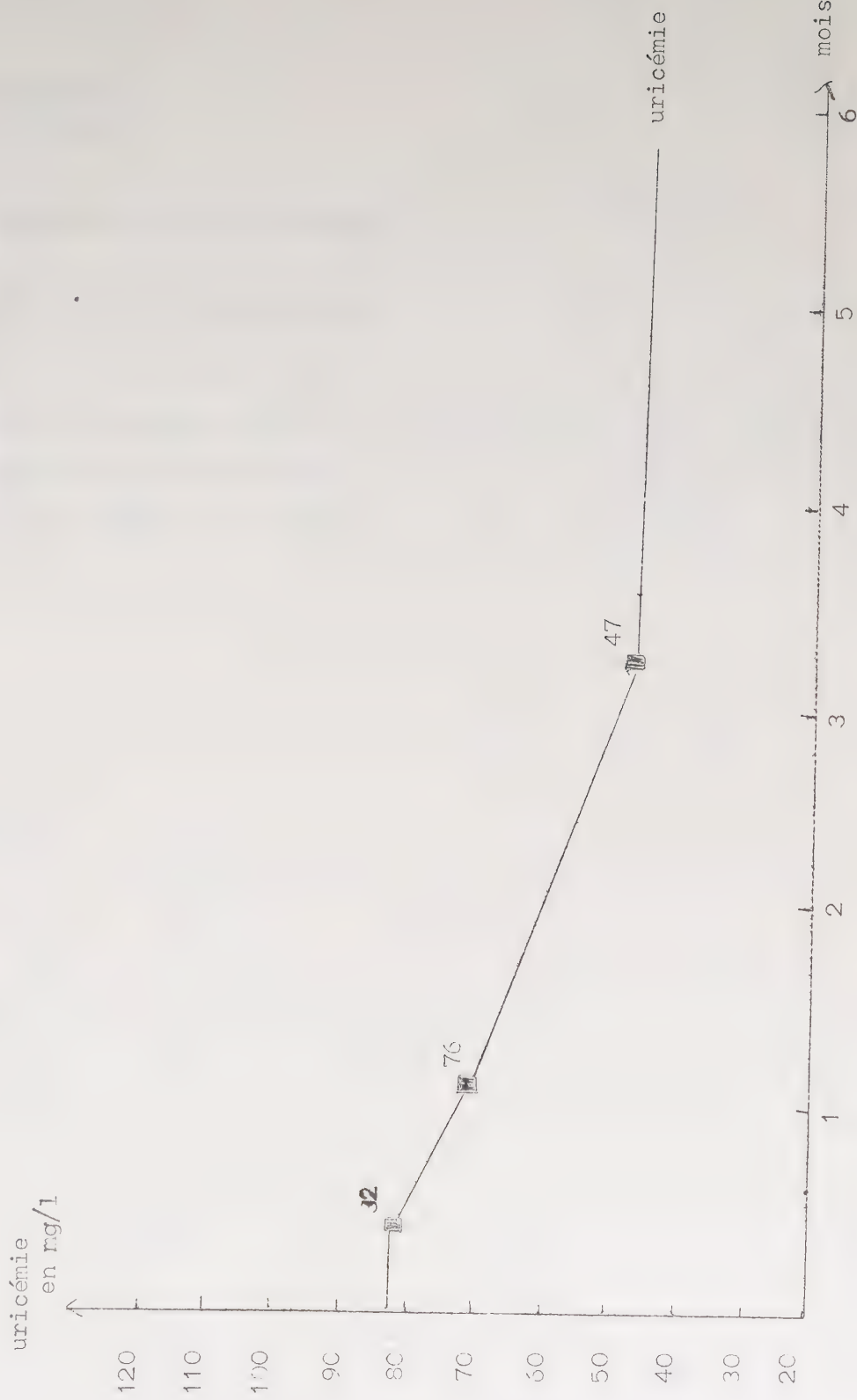
Revu à ce moment, il nous présente un coude pratiquement redevenu normal : toute trace de tuméfaction a disparu ; aucune

nodosité sous-cutanée n'est perçue. Le médicament a été normalement supporté. Le taux d'uricémie s'est abaissé à 47 mg.

. Nous avons prescrit un traitement d'entretien par la catalase. Malade non revu.

Cette observation est donc celle d'une goutte à forme synoviale avec petits tophus du coude qui ont totalement disparu en deux mois et demi tandis que l'uricémie s'abaissait de 76 à 47 mg ; résultat très satisfaisant.

Monsieur D... 56 ans.

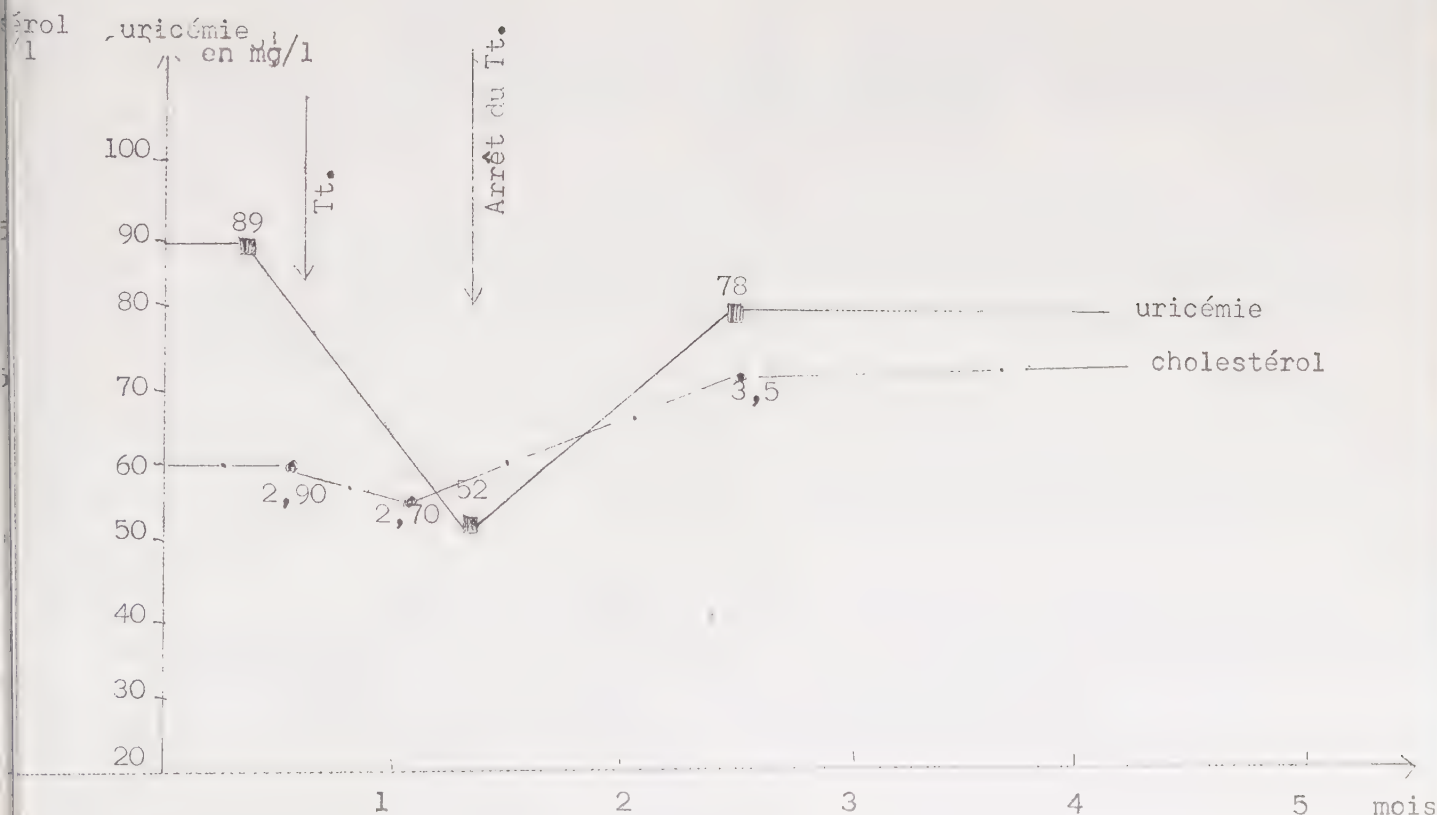


OBSERVATION N° 10

Mr W.... - 46 ans - Banquier.

Goutte avec lithiase rénale.

Ce malade ayant été examiné et traité en clientèle privée, nous ne possédons pas de renseignements cliniques suffisants pour les exposer ici. Le traitement a comporté 12 injections de catalase (3 par semaine pendant 4 semaines). Il a été bien supporté.



OBSERVATION N° 11

Monsieur L... 58 ans

Goutte, arthrose cervicale, et hypercholestérolémie.

Venu consulter pour un syndrome douloureux du type "névralgie cervico-brachiale" ce malade nous apprend qu'il est atteint de goutte depuis une quinzaine d'années. Il nous apporte des résultats d'examens biologiques antérieurs où l'uricémie et la cholestérolémie sont élevées, de l'ordre de 95 mg pour la première, 3,50 g pour la seconde.

Il s'en inquiète d'ailleurs car deux frères ont présenté des troubles analogues :

L'un est aussi goutteux

L'autre, hypercholestérolémique, est décédé subitement à l'âge de 57 ans.

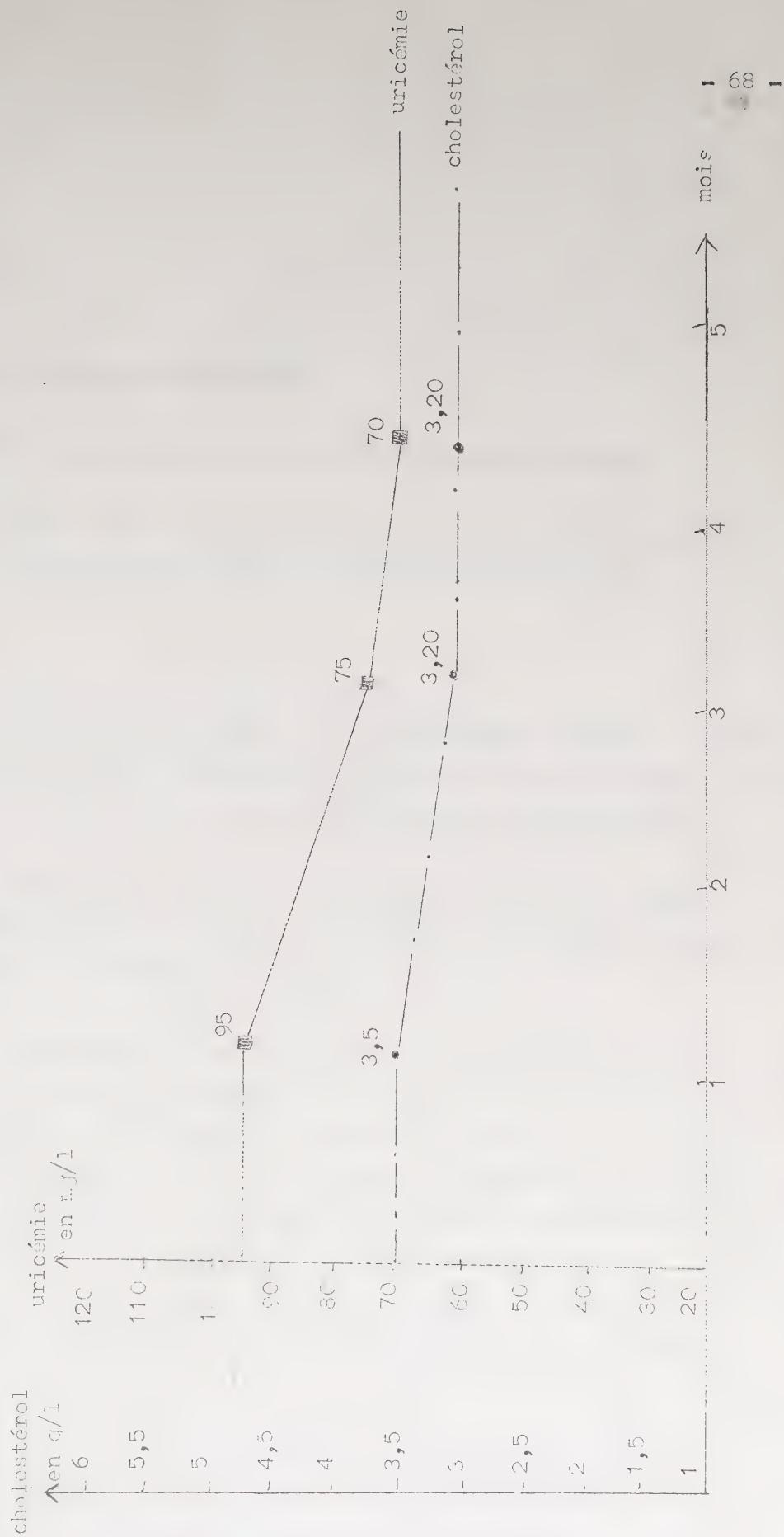
Nous demandons un examen radiographique de la colonne cervicale qui confirme une arthrose accentuée.

Un traitement banal (salicylés, rééducation) vient rapidement à bout des douleurs, auquel nous associons de la catalase, une injection tous les deux jours, vingt injections en tout, (deux mois de soins au total).

L'uricémie tombe ainsi à 75 mg et la cholestérolémie à 3,20 g.

Nous conseillons une cure d'entretien avec une injection hebdomadaire de catalase ; Monsieur L... est revu 45 jours plus tard, son uricémie est à 70 mg, le taux de cholestérol n'a pas varié.

Monsieur L... 58 ans



OBSERVATION N° 12

Monsieur TH... 63 ans - Contremaître.

Goutte polyarticulaire tardive chez un néphritique chronique.

Il s'agit d'un homme suivi de façon très régulière depuis 1936 et dont le passé pathologique est singulièrement lourd.

Antécédents.

Vers l'âge de vingt-cinq ans, notre malade commence à souffrir d'une spondylarthrite ankylosante qui évolue vers un blocage vertébral total, toutefois sans grosses manifestations douloureuses.

En 1955 il est atteint d'un glaucome. A la même époque un syndrome d'hypertension artérielle se révèle ; les examens d'urines répétés décèlent la présence d'albumine.

Des hémorragies intestinales, dont l'étiologie n'apparaît pas, se produisent à plusieurs reprises. Le 6 juin 1961, en présence d'un syndrome occlusif, on est amené à intervenir d'urgence, et l'on découvre un fibrome mésentérique que l'on enlève. Le lendemain et pour la première fois survient brusquement une tuméfaction douloureuse typique du gros orteil : le diagnostic de goutte aiguë est porté.

Quinze jours plus tard le genou gauche est la proie d'un nouvel accès.

De juin 61 à juin 62 sept ou huit accès subintrants de goutte se succèdent, bloquant simultanément les articulations des genoux et des pieds. Il est d'autant plus difficile de les combattre que l'état viscéral de notre malade rend malaisé l'emploi de toute thérapeutique active.

Examen clinique.

Nous sommes donc en présence d'un sujet de 63 ans présentant :

- une spondylarthrite ankylosante évoluée.
- des troubles oculaires.
- une hypertension artérielle (20/12).

Elle constitue l'un des éléments d'un syndrome de néphrite chronique comme le confirmera le laboratoire.

- des manifestations articulaires goutteuses.

Laboratoire.

10 mars 1962

- Uricémie : 54 mg
- Urée : 0,65
- Cholestérol : 3,20 g
- Glycémie : 0,80
- Albuminurie : 3 g
- Hématies/minute : 12.000
- Nombreux cylindres granuleux
- PSP : 28 %
- Van Slyke : 32.

Prescription de catalase le 16 mars 62.

La dose totale de 40 injections I.M. se répartit en :

- 10 injections à raison d'une par jour ;
- 20 injections : une tous les deux jours ;
- 10 injections : une tous les trois jours.

Ce traitement permet une sédation rapide des manifestations douloureuses. Il subsiste cependant une sensibilité des chevilles, mais tous les signes d'inflammation régressent.

Le 15 juin 62.

- Uricémie : 56 mg
- Cholestérol : 2,69 g
- Urée : 0,59
- PSP : 27 %
- Albuminurie : 1,25 g

Chez ce néphritique chronique, la catalase a donc été parfaitement tolérée (diminution de l'urée sanguine, de l'albuminurie). L'amélioration clinique a été très satisfaisante malgré la stabilité de l'uricémie.

OBSERVATION N° 13

=====

Monsieur K... 55 ans.

Goutte et glaucome aigu.

Ce goutteux chronique est brusquement atteint en juin 1961, alors qu'il souffrait déjà d'un accès aigu polyarticulaire, d'un glaucome aigu.

Le chiffre d'uricémie à cette date est de 90 mg.

Jusqu'ici, notre malade n'avait guère suivi comme traitement que des restrictions alimentaires, auxquelles il s'était soumis très sévèrement d'ailleurs. Lors d'une dernière crise, il avait ainsi obtenu une diminution à 72 mg.

Associé aux interventions nécessaires sur le glaucome, un traitement par la catalase est entrepris à raison, pendant un mois, de trois I.M. par semaine ; la dose est ensuite augmentée à quatre I.M. par semaine pendant cinq semaines, après une interruption de 30 jours.

Le régime alimentaire continue à être très scrupuleusement observé durant toute la durée de la surveillance clinique et ophtalmologique soit environ trois mois et demi.

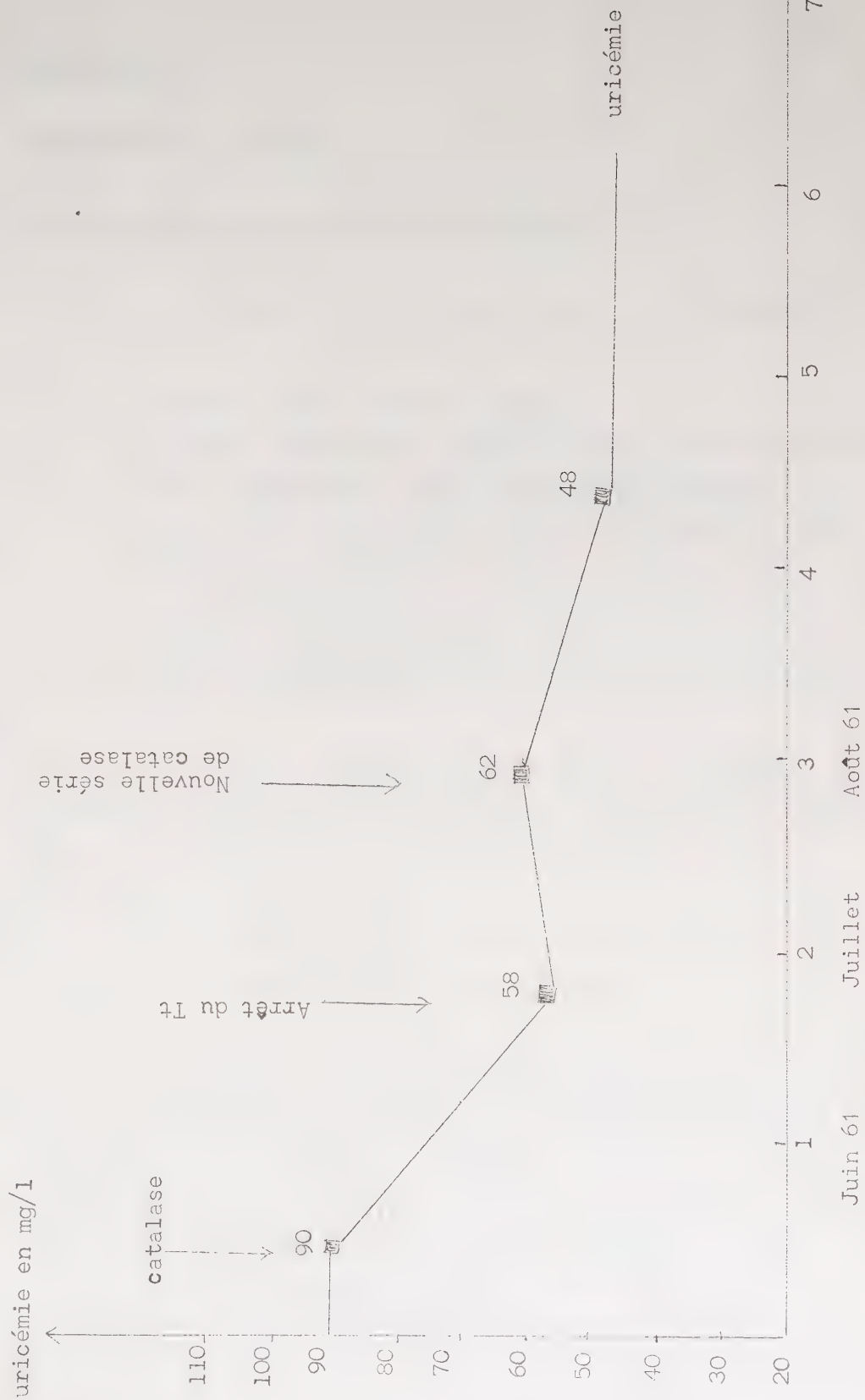
Les douleurs articulaires finissent par disparaître à la fin du premier mois ; mais en l'absence de traitement le taux d'uricémie qui s'était abaissé à 58 mg recommence à s'élever : 62 mg en

août 61. La deuxième série de catalase permet de le ramener, avec vingt injections, à 48 mg.

Ainsi, par un traitement d'application simple associé au régime alimentaire, le problème de la goutte a-t-il pu être écarté pour permettre de se consacrer essentiellement au glaucome - soulageant ce malade atteint à la fois de deux affections particulièrement douloureuses.

Quant aux résultats biologiques, ils ont été très nets.

Monsieur K.... 55 ans



OBSERVATION N° 14

=====

Monsieur M... 36 ans.

Goutte, asthme, et hypercholestérolémie.

Ce malade jeune a été atteint successivement :

- en 1958 d'une hépatite virale.
- en 1959 d'un asthme évolutif, dont les crises dyspnéiques, rapidement, sont devenues subintrantes.
- puis cette même année de crises typiques de goutte, localisées aux orteils ;
- ces différentes affections ont motivé une surveillance biologique fréquente ; on notait, en particulier, une hypercholestérolémie très importante aux environs de 6g/l.

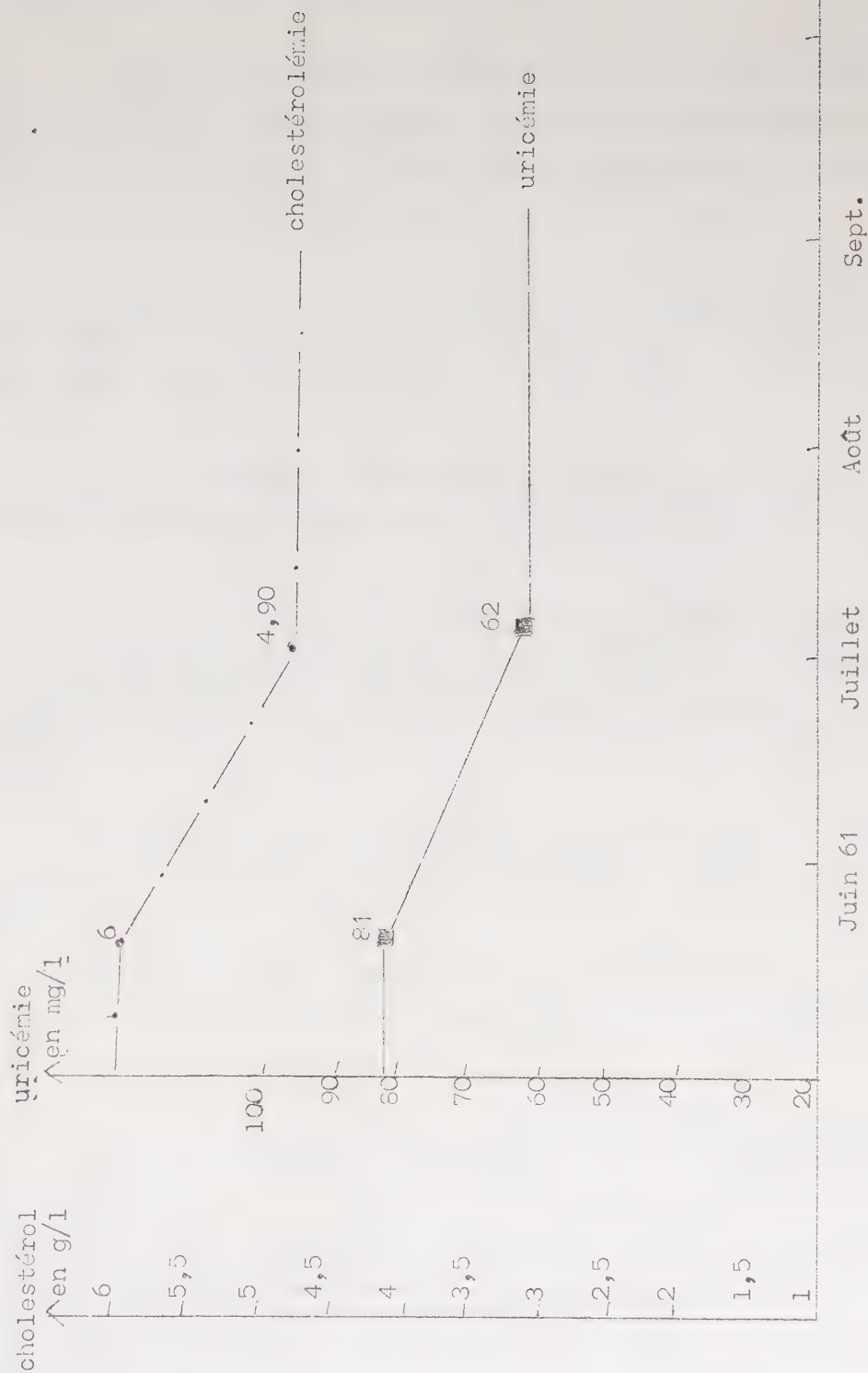
Plusieurs thérapeutiques avaient été opposées à cette dernière (triparanol en particulier). Toutes avaient abouti à un échec.

La catalase est essayée en juin 1961.

33 injections en 1 mois et demi.

L'amélioration obtenue est spectaculaire ; non seulement ne survient aucun accès goutteux (alors que ceux-ci étaient auparavant très fréquents, toujours localisés aux orteils) mais encore les crises d'asthme s'apaisent et s'espacent ; parallèlement l'uricémie passe de 81 à 62 mg.

Monsieur M.... 36 ans



OBSERVATION N° 15

Mr D... - 47 ans.

Goutte avec insuffisance rénale.

Malade goutteux polyarticulaire atteint également d'une néphropathie pour laquelle il est suivi depuis de nombreuses années (albuminurie, augmentation modérée de l'urée sanguine, épreuves fonctionnelles rénales perturbées).

Depuis huit mois, on observe une recrudescence des accès aigus frappant à la fois plusieurs articulations : tibio-tarsiennes, genoux (avec hydarthrose), carpe et poignet droits.

Les traitements antérieurs ont été basés sur une corticothérapie prolongée associée à un régime apurinique et désodé.

Ils ont favorisé une amélioration clinique satisfaisante, malheureusement à chaque tentative d'arrêt ou de sevrage, est survenue aussitôt une rechute obligeant à reprendre la prescription.

Le traitement par la catalase est institué en Octobre 1962 : une injection intra-musculaire par jour ; 40 au total.

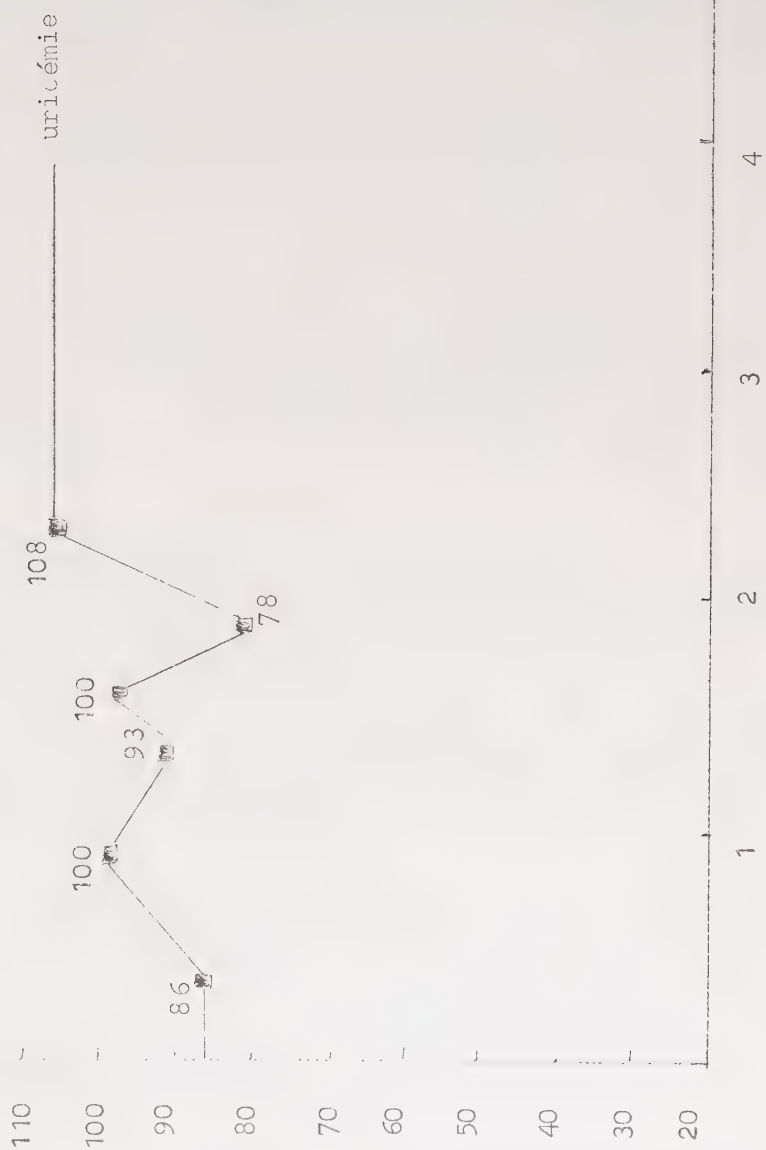
Le produit est bien toléré par ce malade fragile ; cependant, on ne constate aucun résultat sur le plan clinique ni biologique.

Sans doute faut-il tenir compte dans l'appréciation de ce cas particulier,

- d'une part de l'existence d'une néphropathie anciennement connue et d'une longue période de corticothérapie ;
- d'autre part du délai relativement court durant lequel nous avons pu suivre ce malade.

Monsieur D. 47 ans

uricémie en mg/l



OBSERVATION N° 16

=====

M. de F... - 61 ans - (n° 13.058) - Industriel.

Goutte polyarticulaire particulièrement sévère chez un sujet
scléreux et lithiasique.

La maladie a débuté à l'âge de trente ans. Dans les années qui suivent, les accès demeurent espacés et localisés uniquement au gros orteil.

Depuis l'âge de cinquante ans environ, les crises atteignent plusieurs articulations. Leur fréquence et leur durée augmentent.

De Mai 1961 à Janvier 1962, la prescription du traitement comporte de la colchicine (1 granule tous les deux jours), du Bénémid à faibles doses en raison des antécédents rénaux. (1 comprimé par jour).

Deux accès de goutte subaiguë surviennent au pied gauche et au genou droit, suivis d'une légère crise de colique néphrétique avec émission d'un calcul urinaire.

A cette époque, un incident cardiaque sans nouvelles modifications de l'E.C.G. est enregistré.

En Janvier 1962, une manipulation aussi intempestive que brutale, à l'occasion d'un lumbago, déclenche un accès aigu sur le genou droit, le coude et le pied gauches. La colchicine et la phénylbutazone sont sans effet.

Antécédents.

- A subi une néphrostomie pour calcul à l'âge de 39 ans.
- Cette intervention a dû être complétée l'année suivante par l'ablation du rein lithiasique.

Elle n'amène pas la guérison puisque de fréquents accès de colique néphrétique se succèdent maintenant du côté opposé.

- Une coronarite, depuis un an, vient encore aggraver l'état précaire de ce malade.

Traitements antérieurs.

Ils ont été constitués essentiellement par la colchicine à doses massives et par des injections intra-veineuses de "Colchiniéos" (jusqu'à 18 I.V. !)

Examen clinique.

- Sujet gras : lm 79 - 92 kg
- Notable raideur du genou droit consécutive à des accès de goutte répétés sur cet article.
- Tophus des coudes et des orteils.
- Le foie est augmenté de volume et déborde de trois travers de doigt le rebord costal.
- Présence d'extrasystoles dont l'E.C.G. précise la nature auriculaire. TA 18 1/2 - 10

Laboratoire.

- Uricémie : 61 mg

- Cholestérol : 1,91 g
- Urée : 0,45
- PSP 48 %
- Van Slyke : 45 %

Mis à la catalase le 12/1/1962, le malade reçoit 30 injections intra-musculaires (une tous les deux jours) jusqu'au 12/3/1962.

Malgré de gros soucis familiaux et de grandes fatigues, l'amélioration clinique est très nette, la sédation des douleurs rapide et totale.

A noter seulement un discret accès de colique néphrétique le 1/3/1962 avec émission d'un calcul.

Le malade part en voyage avec un traitement oral de colchicine.

Mort subite le 24/4/1962 d'accident vasculaire cérébral.

Conclusion :

Cette évolution brutale n'a pas permis de dosages de l'uricémie ; mais, sur le plan clinique, l'action de la catalase a été manifeste en dépit du mauvais terrain, sans troubles d'intolérance.

OBSERVATION N° 17

Mme C... - 43 ans - Anesthésiste.

Goutte des orteils et phlébites.

Une tuméfaction douloureuse d'aspect inflammatoire de la partie supérieure du mollet gauche et du creux poplité amène cette malade à consulter. L'examen reconnaît la présence de cordons veineux indurés. Par l'interrogatoire, on apprend que ces manifestations s'accompagnent de douleurs nocturnes dans le 5ème orteil gauche, très intenses.

Antécédents.

- Asthme infantile.
- A 19 - 20 et 21 ans, trois grossesses se sont terminées par des césariennes ; seule la dernière a permis de mettre au monde un enfant vivant. Mais elle a été suivie d'une longue période d'anémie ayant nécessité des transfusions pendant plusieurs mois. En outre, une phlébite profonde est venue compliquer les suites opératoires.
- Les premières crises douloureuses des orteils apparaissent vers l'âge de 27 ans ; il semble qu'à cette époque l'uricémie ait été augmentée, mais le diagnostic est resté hésitant à cause du jeune âge de la malade.
- 28 ans : ovariectomie unilatérale et ablation de la trompe correspondante ; hystérectomie subtotal.
- 29 ans : à nouveau douleurs des orteils étiquetées "névrite"
- 30 ans : crise douloureuse précordiale ;

Un électrocardiogramme montre les signes d'un infarctus peu étendu ; il se complique d'un processus phlébitique prenant les membres inférieurs puis le bras gauche.

Le cap critique passé, la malade doit demeurer huit mois alitée, tandis que persiste une impotence partielle du bras gauche.

Au lever, une lombalgie aiguë est attribuée à une hernie discale.

- Par la suite, des crises douloureuses atteignent périodiquement les orteils ; un dosage de l'uricémie donne : 140 mg, colchicine et phénylbutazone sont mal tolérées et doivent être abandonnées.
- Intriquées avec les arthralgies, plusieurs poussées d'inflammation veineuse superficielle sont pratiquement négligées.

Durant toute cette période, la malade se soumet à un régime tout à fait fantaisiste où des repas "choisis" alternent avec des restrictions sévères.

- A l'âge de 35 ans, les varices douloureuses de la jambe droite font poser l'indication d'une saphénectomie.

Le traitement par la catalase est prescrit au mois de Décembre 1962, quotidiennement pendant 60 jours. Au départ, l'uricémie est à 122 mg. - Cholestérol 2,90 g/l

Mme C... a associé d'elle-même une prise régulière de Pindicne (1 comp. 1/2 par jour) auquel elle s'était soumise avant le début des injections de catalase.

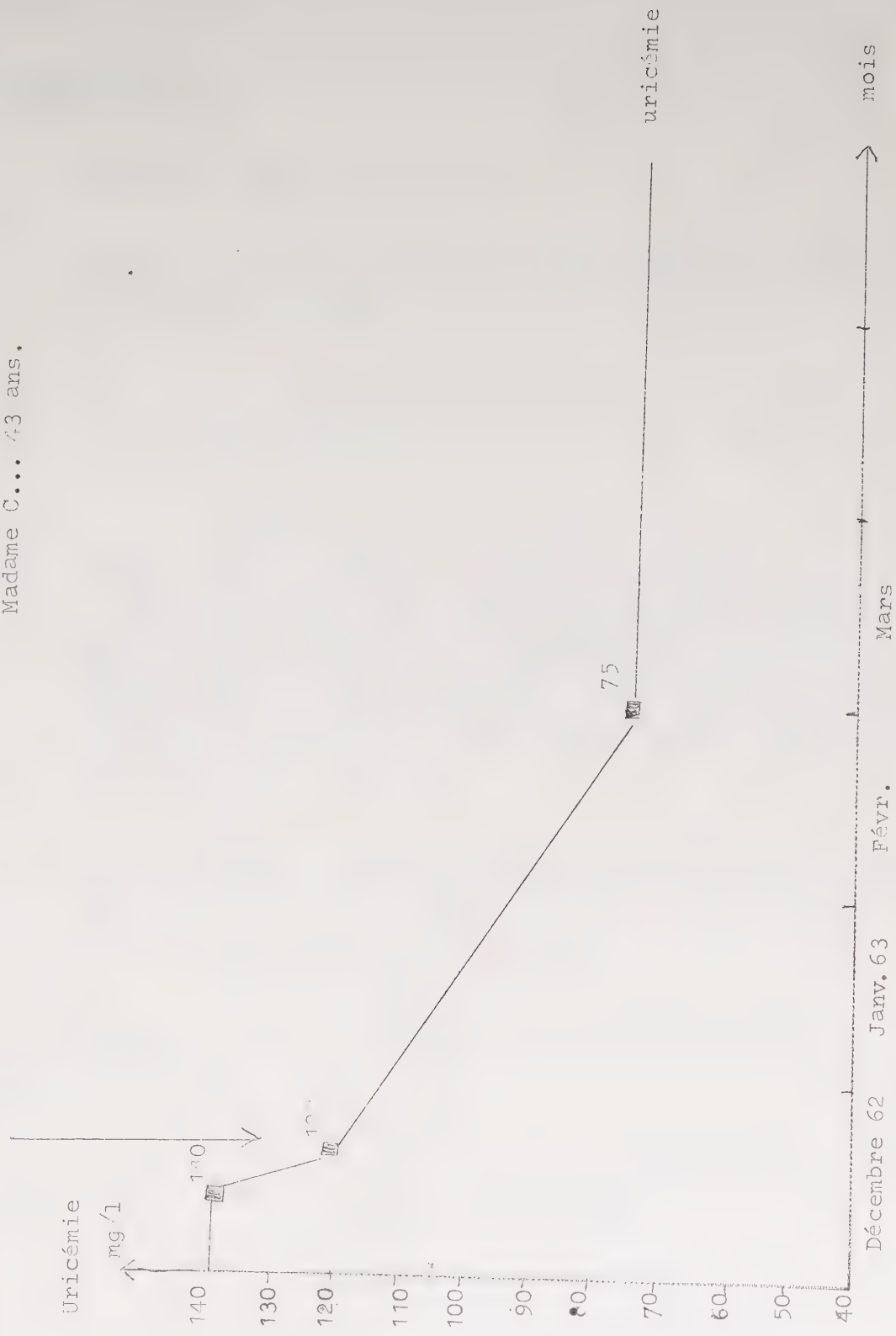
Elle n'est revue qu'en Février 1963 ; les phénomènes inflammatoires et douloureux ont rapidement régressé ; le nouveau dosage d'uricémie indique 75 mg.

Donc, très bon résultat clinique et biologique à court terme.

Il est difficile de dire quelle part doit être attribuée à la goutte dans ces différents accidents veineux ; le nombre de ceux-ci, compte tenu de l'âge, est singulièrement frappant.

Madame C... 43 ans.

Catalas



OBSERVATION N° 18

Mr F... - Age 55 ans environ.

Goutte chez un hypertendu avec néphropathie et hypertrophie
ventriculaire gauche.

La maladie goutteuse s'est manifestée pour la première fois à l'âge de 35 ans.

Depuis, elle s'est montrée assez évolutive, atteignant successivement plusieurs articulations (genoux, coudes, poignets). L'impotence fonctionnelle était aggravée par une dyspnée d'effort due à l'excès pondéral et à l'hypertension artérielle (24/14). Celle-ci déjà ancienne, découverte vers l'âge de 43 ans, avait entraîné une insuffisance ventriculaire gauche encore actuellement assez bien compensée.

Durant les dix dernières années, les crises de goutte sont survenues environ tous les six mois. Ce pléthorique n'a jamais observé de régime très strict.

Un traitement par la catalase est institué en
Septembre 62 :

- Une injection I.M. d'abord pendant 30 jours,
- puis tous les deux jours pendant 30 jours,
- ensuite deux fois par semaine :

en tout quatre mois et demi de soins. Aucun
autre médicament n'a été associé.

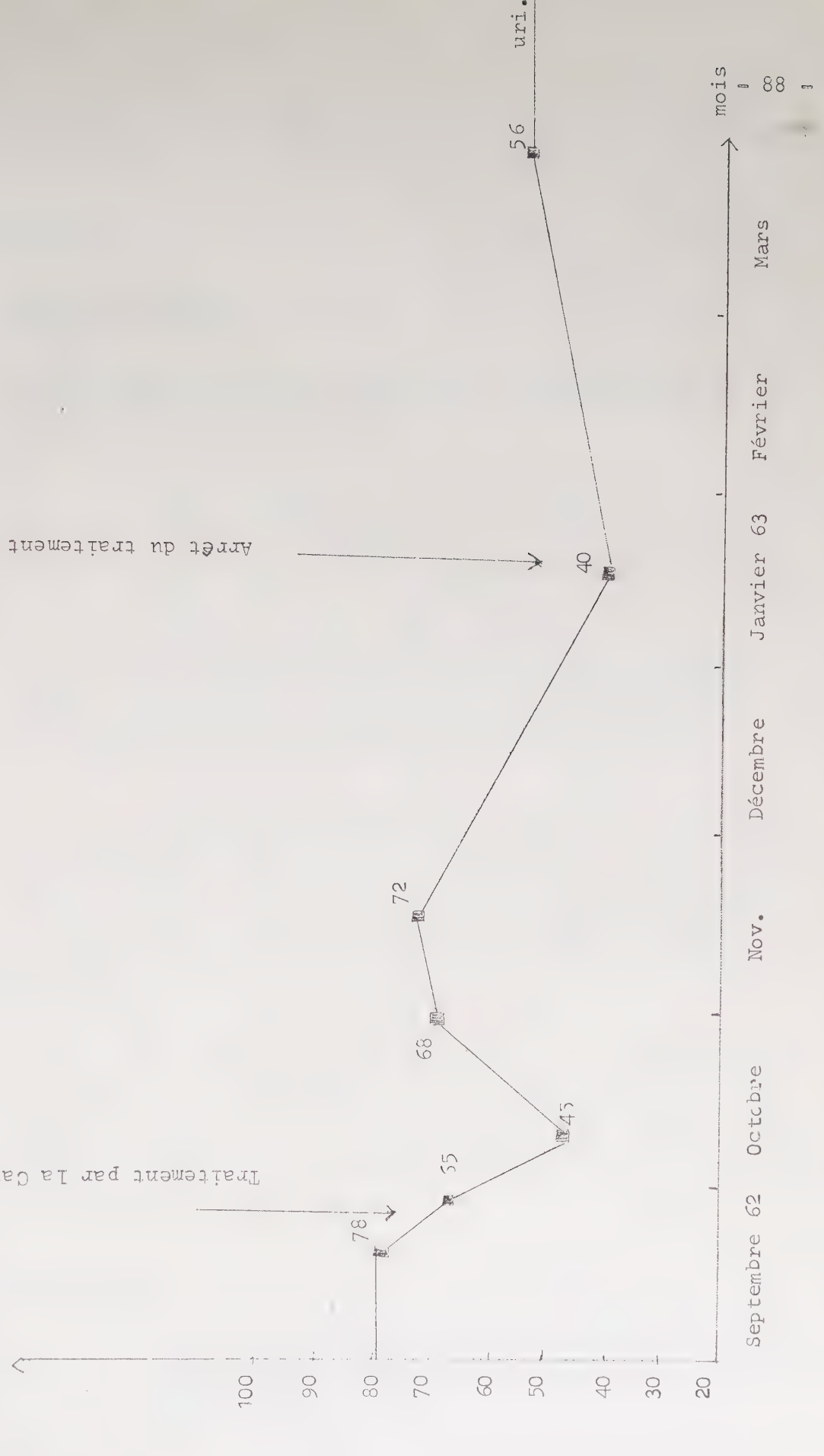
Bien supportée, la catalase a entraîné de très bons résultats cliniques et biologiques ; absence de crise aiguë pendant le traitement ; l'uricémie qui se maintenait autrefois aux environs de 75 mg s'est abaissée progressivement à 40 mg.

Enfin, deux mois après l'arrêt du traitement, aucune crise n'est survenue, il n'existe pas de douleurs articulaires et le taux d'uricémie est encore à 56 mg.

(Nous joignons une courbe qui montre une réascension de l'uricémie sous traitement ; étant donné le bon résultat initial nous pouvons supposer que le malade a tenté de lui-même l'arrêt des injections mais les a reprises devant une nouvelle "poussée").

Monsieur F.... 55 ans

Traitement par la Catalase



OBSERVATION N° 19

Mme G... - 67 ans.

Goutte poly-articulaire tardive, avec lithiase rénale et
albuminurie.

C'est à l'âge de 62 ans que survient la première crise de goutte typique : en quelques heures le gros orteil gauche est le siège d'une tuméfaction violacée et de douleurs très aiguës.

Le médecin appelé, prescrit aussitôt un traitement local à base de salicylate de méthyle, associé à du gentisod buccal ; il conseille en même temps un régime et le repos absolu. La résolution de la crise se produit en quelques jours.

Cette localisation au gros orteil ne se renouvellera pas au cours de l'évolution. Mais à plusieurs reprises notre malade a souffert de douleurs du poignet droit accompagnées d'enflure, rougeur, et sensation de brûlure. Elles duraient deux à trois jours au plus.

En fait, ces crises articulaires du poignet auraient précédé de plusieurs années l'accès typique "initial" ; leur symptomatologie fruste et fugitive n'aurait pas attiré suffisamment l'attention pour évoquer la goutte. Aucun traitement de ce fait ne leur a été opposé.

Antécédents.

- 1914-1919 : lupus érythémateux, traité seulement, en raison des hostilités, à partir de 1918 à l'Hôpital St. Louis.

- 1952 : découverte d'une albuminurie.

Elle est suivie dans le Service du Professeur Pasteur-Valéry-Radot par le Docteur Milliez. L'étiologie de cette protéinurie n'apparaît pas, malgré de nombreuses investigations.

- A la même époque, un fibrome utérin nécessite une hystérectomie subtotale à l'Hôpital Broca (Professeur Funck-Brentano).

L'examen anatomo-pathologique est banal.

- 1959 : au mois de Janvier se produit une crise douloureuse de l'hypocondre gauche suivie de l'élimination de boue et de sable urinaires. Cette colique néphrétique cède à la morphine. Repos complet et régime strict sont observés pendant trois semaines. Avec les coliques néphrétiques disparaît l'albuminurie.

- Février 1959 : sciatique gauche
cystite (traitement symptomatique)

- En 1960, de légers malaises : palpitations, bourdonnements d'oreilles, amènent la malade à consulter à l'Hôpital St. Antoine.

L'examen clinique, en particulier cardio-vasculaire, est normal : T.A. 15/7 - Electrocardiogramme normal. Il n'existe pas de tophus ni de raideur articulaire.

Par contre la cholestérolémie est augmentée (3,78 g/l).

Un traitement par le Solvostérol amène une amélioration passagère ; l'uricémie à ce moment atteint 75 mg.

- A partir de Février 1961 Mme G.... est suivie régulièrement ; elle souffre alors du genou gauche : c'est une nouvelle crise avec douleurs aiguës et tuméfaction.

Le traitement par la catalase est commencé à cette date. Il sera particulièrement long, puisque la malade réclamera des injections de ce produit durant dix-huit mois consécutifs soit au total cent quarante piqûres !

Leur administration n'est pas régulière (pour des raisons matérielles) se distribuant au début :

- du 10 Mai au 12 Juin : 9.I.M.
 - du 12 Juin au 16 Août : 20.I.M.
 - du 16 Août au 15 Sept. : 12.I.M.
- soit 41 injections en cinq mois.

Le traitement est parfaitement toléré.

Il apporte une très nette amélioration fonctionnelle : disparition des douleurs, absence totale de crise pendant toute la durée de son application.

Les tests biologiques suivent la même évolution : nous les avons regroupés sur une courbe où la chute de l'uricémie est particulièrement visible.

Notons accessoirement que les divers troubles fonctionnels déjà signalés ont disparu.

En Septembre 1962, il paraît utile de consolider les résultats acquis, comme le souhaite la patiente. Mais, pour éviter

des injections intra-musculaires trop fréquentes, et pensant que des doses plus espacées mais plus fortes seraient aussi favorables, nous prescrivons une catalase préparée par un autre Laboratoire à raison de deux injections I.M. par semaine. Le produit n'est pas supporté, chaque piqûre provoquant de vives douleurs ; à la huitième se produit un véritable accident d'intolérance avec fièvre élevée, placards violacés et indurés en différents endroits de la cuisse, impotence du membre inférieur gauche pendant 48 h.

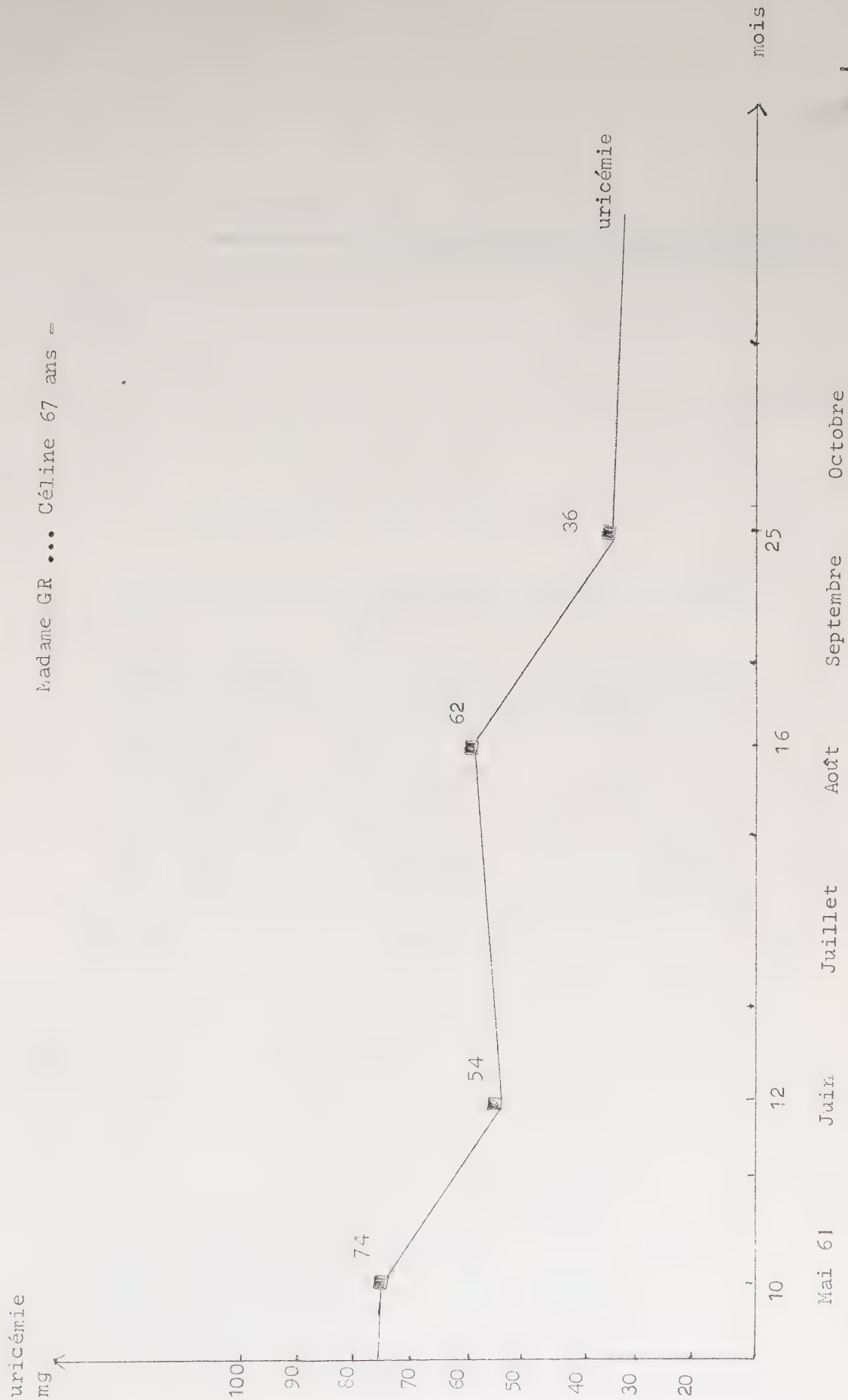
Aussi ce dernier traitement doit-il être interrompu.

Depuis, l'amélioration clinique s'est maintenue, notre malade continuant à observer le régime prescrit ; elle n'a pas jugé utile de revenir consulter en raison de l'éloignement de son domicile. Mais nous avons très récemment reçu de ses nouvelles, et elle désire être examinée prochainement car ses bourdonnements d'oreilles ont repris et elle demande de nouveaux dosages.

Nous pouvons conclure de cette observation, assez exceptionnelle en raison de la longue durée du traitement, et de la persévérance de Mme G....

- que la tolérance d'un aussi grand nombre d'injections a été excellente en ce qui concerne le produit que nous étudions ;
- que l'amélioration fonctionnelle s'est avérée très satisfaisante ;
- qu'aucune crise de colique néphrétique n'a été déclenchée ;
- enfin que l'uricémie a subi une baisse notable.

Madame GR ... Céline 67 ans =



RESUME DE NOS OBSERVATIONS

Nous avons étudié les observations de 19 goutteux soumis à la catalase (25.000 u. par jour).

Ils se répartissent comme suit :

Goutte banale	6	
Goutte Tophacée	4	dont 2 arthropathiques
G.+ Lithiase R.	4	" 1 "
G.+ Insuffisance rénale	4	" 3 "
G.+ Phlébite sup.	1	

17 d'entre eux présentaient des associations pathologiques

Syndrome hémorragique	2 cas
Cirrhose éthylique	1 cas
Glaucome aigu	3 cas
Asthme	1 cas
Spondylarthrite ankylosante	1 cas
Hypertension artérielle	2 cas
Hypercholestérolémie	7 cas

Notons dès maintenant que tous ces malades ont parfaitement toléré la catalase ; aucun incident ni accident n'a été observé. Un asthmatique grave a même vu ses crises dyspnéiques s'espacer et s'atténuer.

4 étaient intolérants à d'autres médicaments :

Butazolidine 1 cas
Colchicine 2 cas
Aux deux 1 cas.

Les modalités du traitement ont été les suivantes :

catalase seule	15 cas
catalase + colchicine.	
dès le début	2 cas
à la fin du Tt	1 cas
catalase + salicylés	1 cas

Le nombre total d'injections était :

Moins de 40 13 cas
de 40 à 60 2 cas
plus de 60 3 cas
140 injections 1 cas

Résultats cliniques

Favorables: 18 cas

Nuls : 1 cas

Neuf malades ont été suivis assez longtemps pour juger de l'absence de rechute clinique : après arrêt du traitement :

- 2 mois 2 cas
 - 4 mois 4 cas
 - 6 mois 1 cas
 - 12 mois 1 cas
 - 18 mois 1 cas.

Tous les arthropathiques ont été améliorés (6 cas).
 La disparition des tophus a été notée dans 1 cas.

Résultats biologiques sur l'uricémie

Taux initial	Nombre de cas	Résultat		
		net	nul	non vérifié
Sup. à 90 mg	8	7	1	
Entre 60 et 90 mg	8	6	2	
60 mg ou moins	3	1	1	1

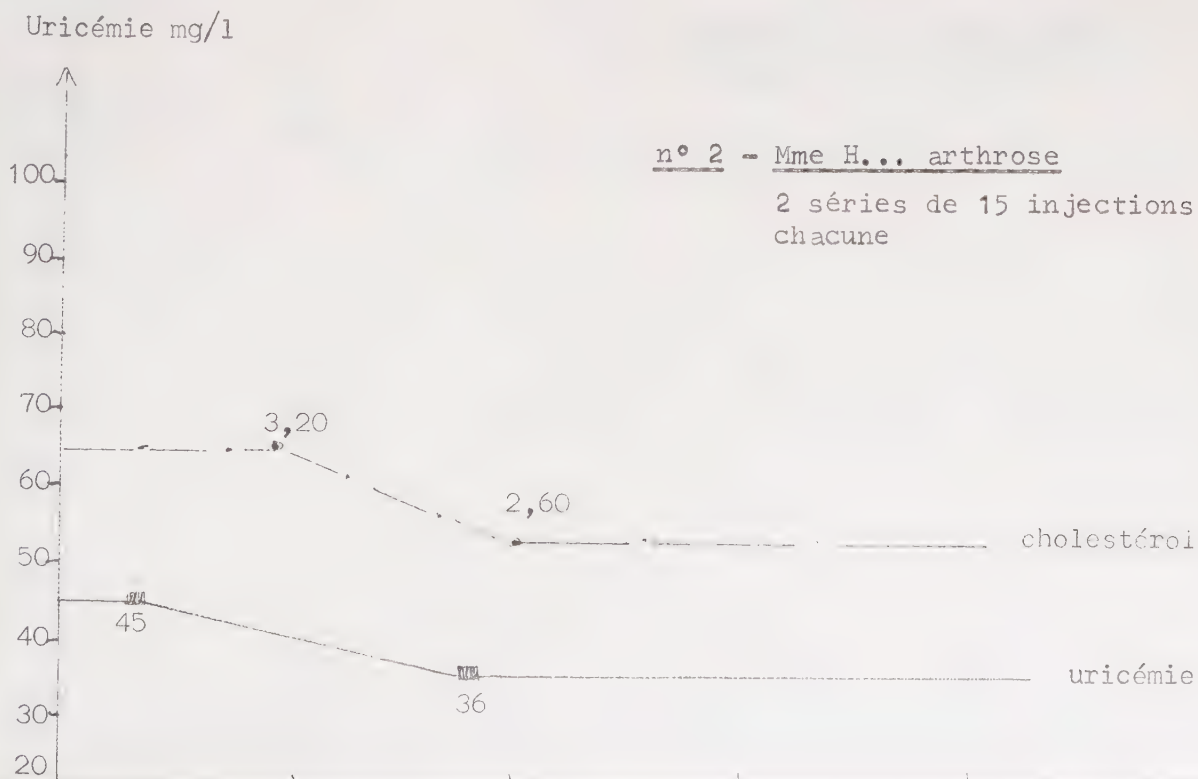
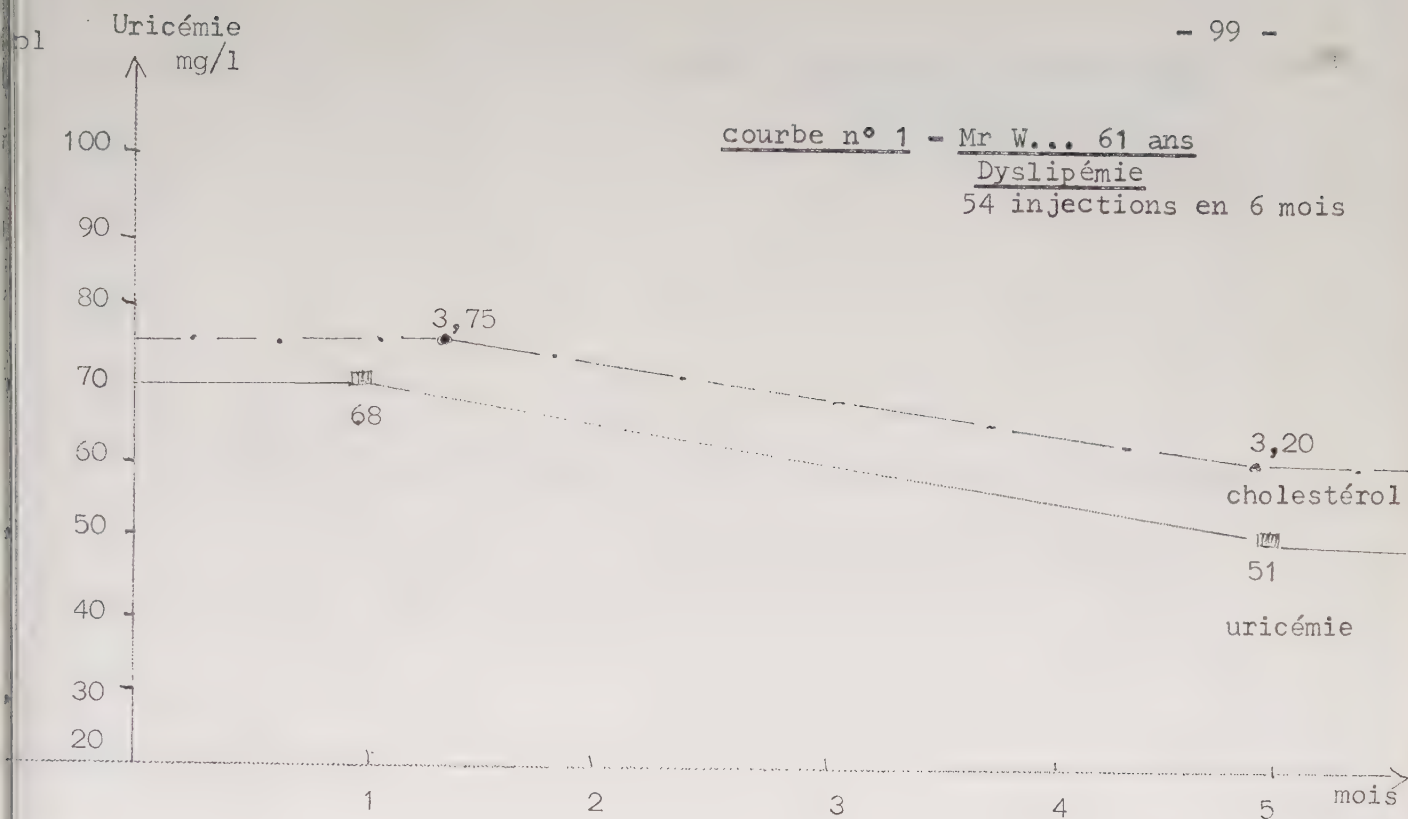
Tableau résumant notre expérience
de l'action de la catalase sur l'uricémie
de 19 goutteux.

Taux initial	Taux final	% de diminution	Nombre des injections
a) - 14 résultats sont favorables :			
125 mg	42 mg	66,5 %	25
122 mg	75 mg	38,5 %	60
104 mg	68 mg	34,5 %	35
100 mg	72 mg	28 %	24
95 mg	75 mg	21 %	25
92 mg	68 mg	26 %	12
90 mg	48 mg	46,5 %	52
89 mg	52 mg	41,5 %	12
81 mg	62 mg	23,5 %	33
76 mg	47 mg	38 %	60
75 mg	40 mg	46,5 %	65
75 mg	36 mg	52 %	140
65 mg	26 mg	60 %	24
60 mg	42 mg	30 %	110
b) - dans un cas, l'uricémie n'a pratiquement pas varié :			
65 mg	63 mg	3 %	16
c) - chez les malades suivants une augmentation de l'uricémie à vrai dire négligeable a été notée sous traitement			
79 mg	81 mg	+ 2,5 %	40
54 mg	56 mg	+ 3,7 %	40
d) - dans un cas l'uricémie a oscillé pour finalement aboutir à un taux supérieur au taux initial :			
86 mg	108 mg	+ 25,5 %	40
e) - dans un cas le résultat biologique n'a pu être vérifié.			

. Nous présenterons maintenant, à titre de complément à nos observations, 14 courbes de cholestérolémie et d'uricémie chez des sujets exempts de goutte.

- 1) - Les taux d'uricémie sont donc en principe moins élevés au départ que chez les gouteux ;
- 2) - En ce qui concerne les taux de cholestérolémie, de Sèze n'a pas remarqué, chez les gouteux, une proportion plus forte de chiffres élevés que chez les non gouteux d'âge comparable.

Nous nous sommes cru autorisés à regrouper les taux relevés dans les observations précédentes avec ceux des courbes qui vont suivre.

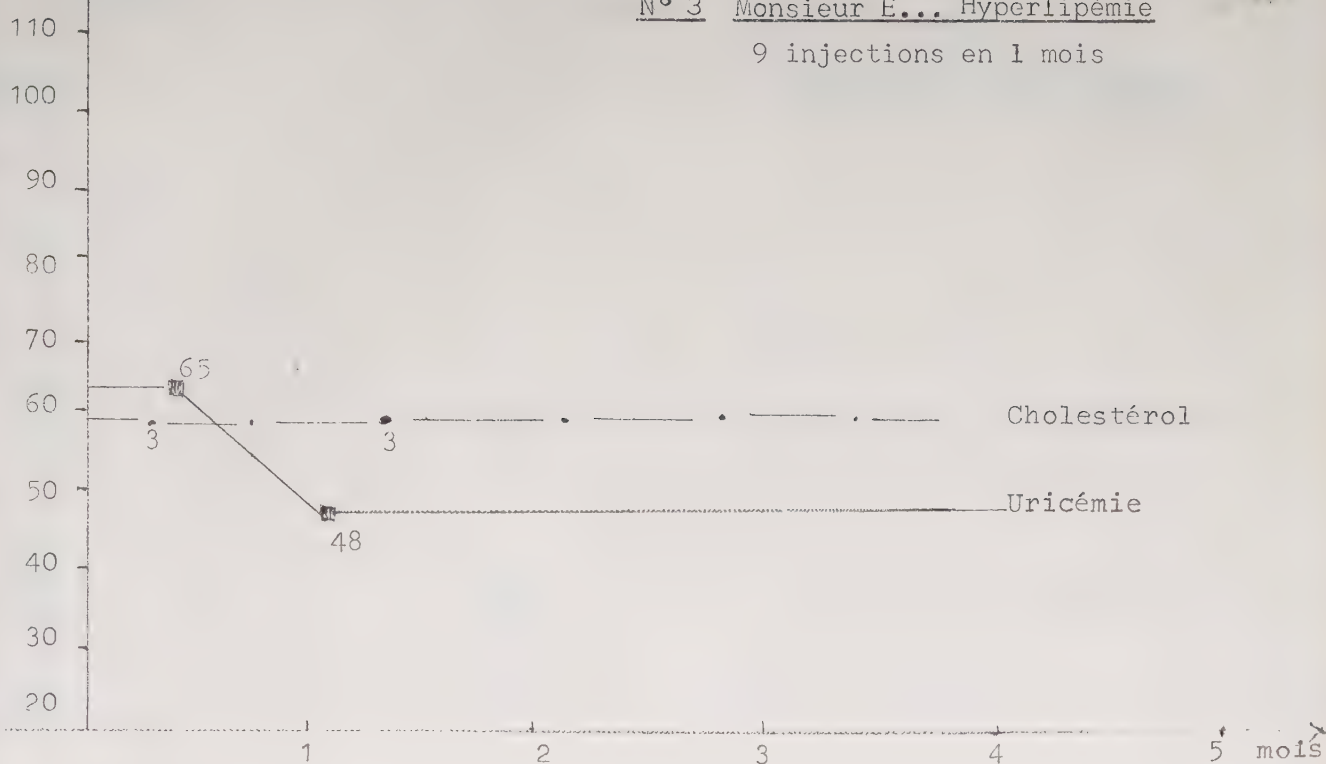


rol Uricémie
l mg/l

- 100 -

N° 3 Monsieur E... Hyperlipémie

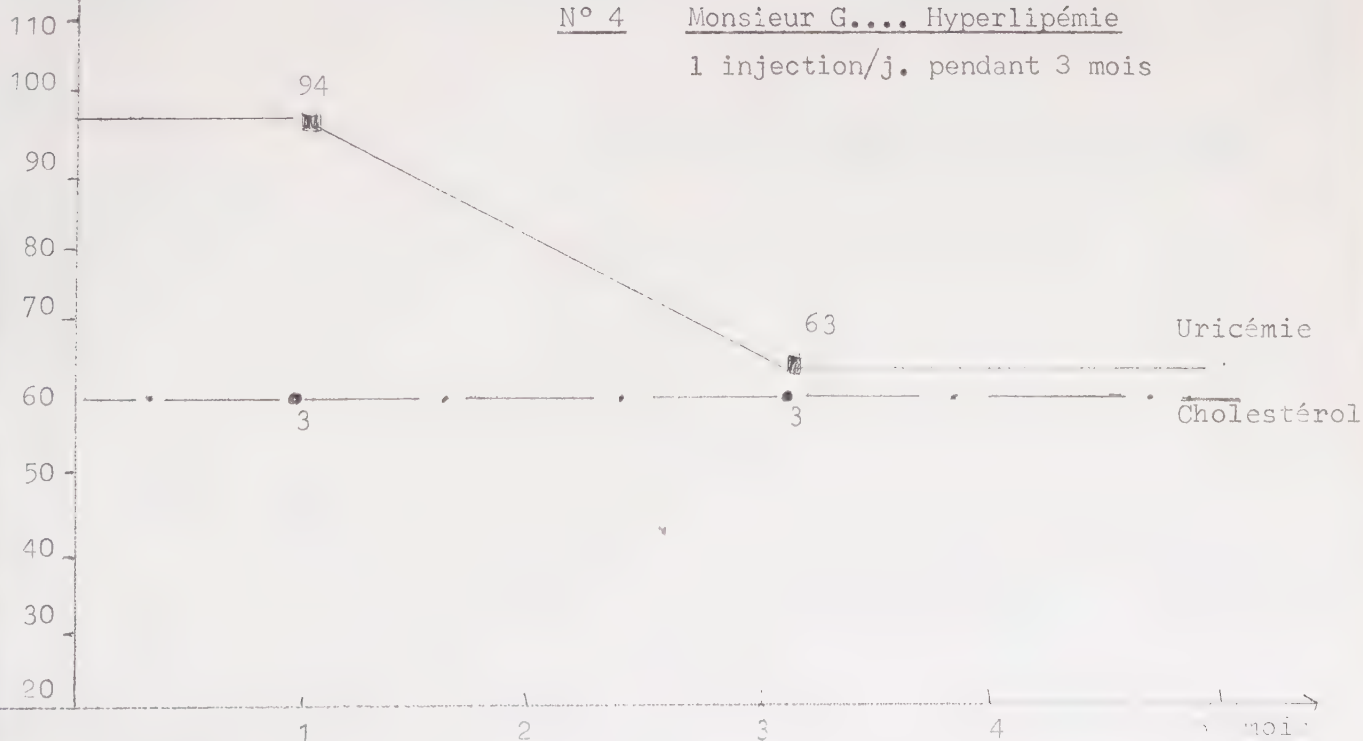
9 injections en 1 mois



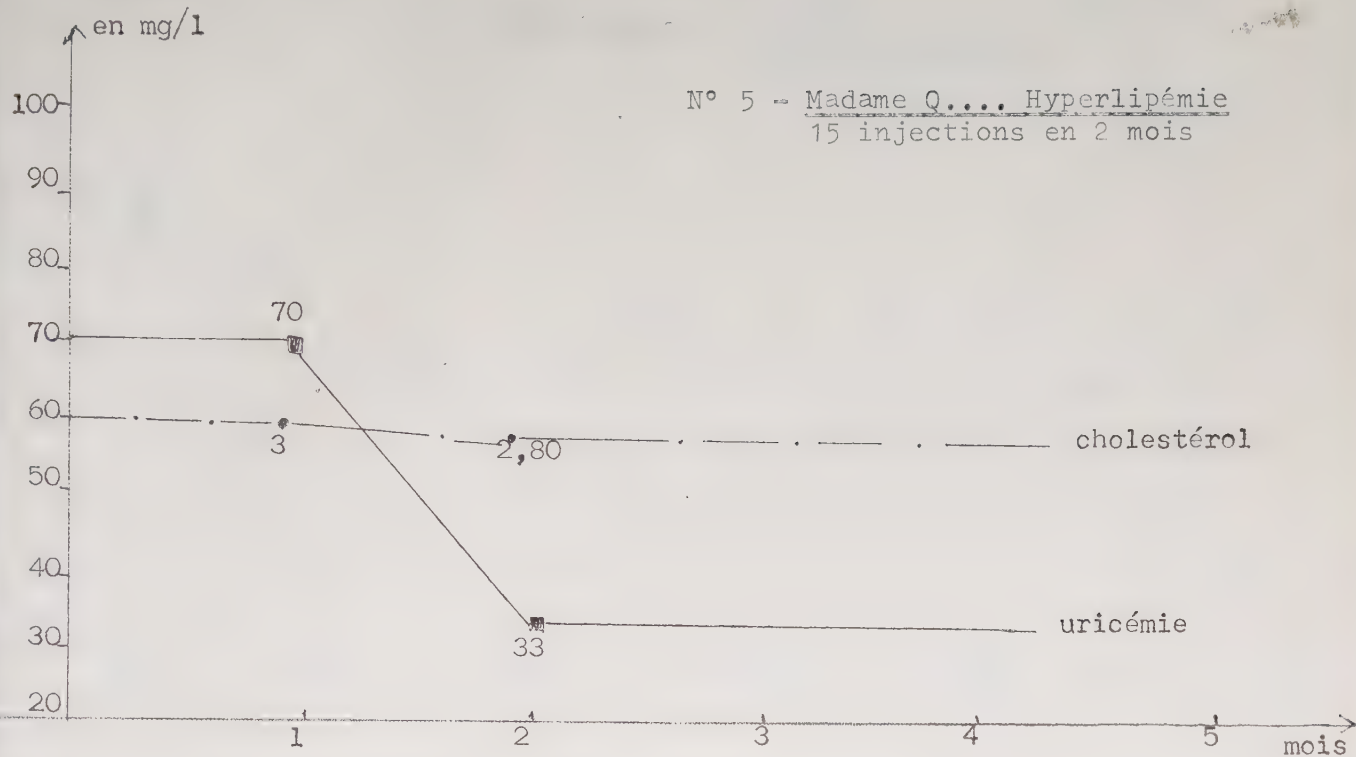
érol Uricémie
mg/l

N° 4 Monsieur G.... Hyperlipémie

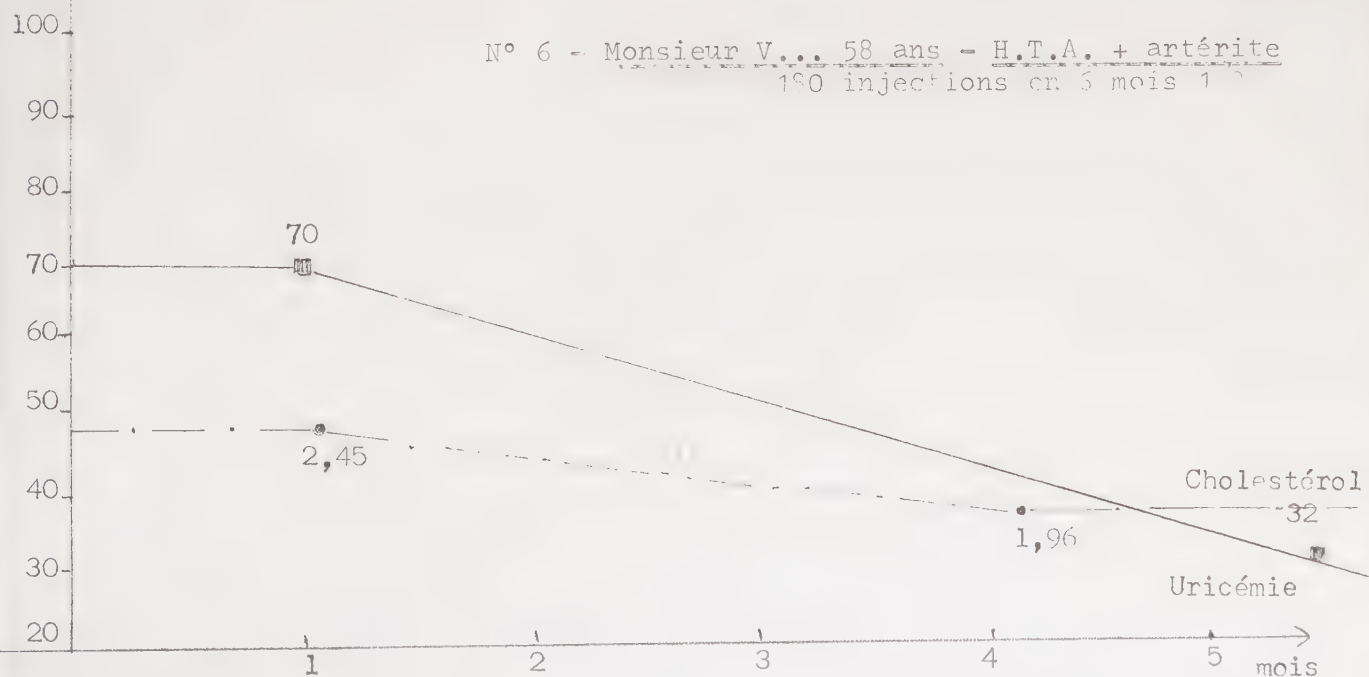
1 injection/j. pendant 3 mois



Cholestérol uricémie



uricémie
mg/l



Uricémie
mg/l

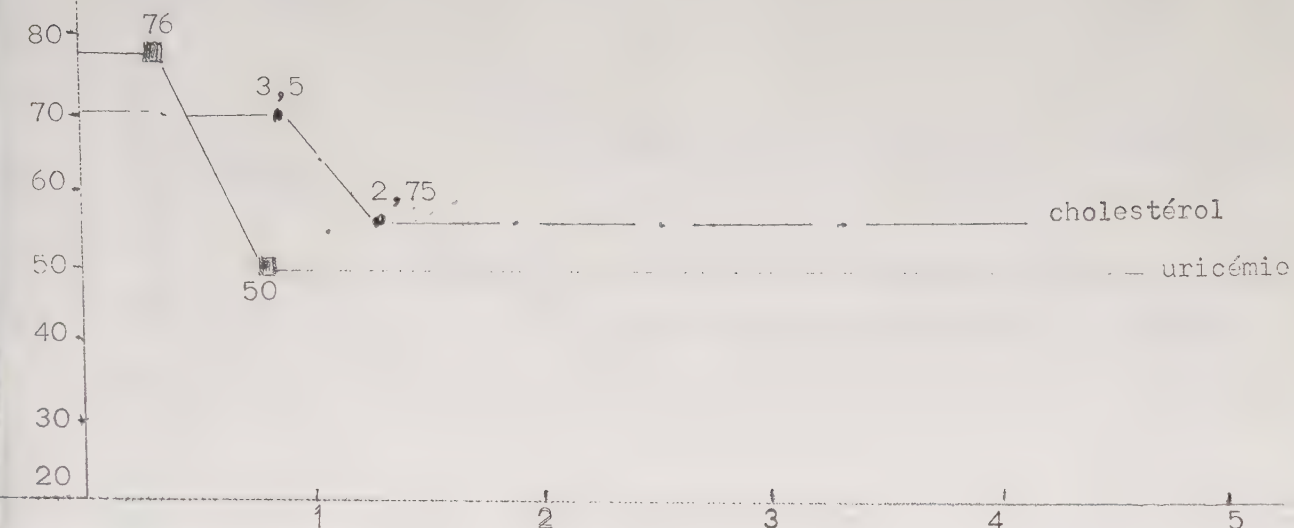
- 102 -

N° 7 Monsieur B...

54 ans

H.T.A. + artérite

12 injections = 1^{re} quotidienne



N° 8 Monsieur C....

59 ans. lipomatose

1 injection p/j pendant 5 mois

Uricémie
mg/l



cholestérol uricémie mg/l

g/l

5,5

5

4,5

4

3,5

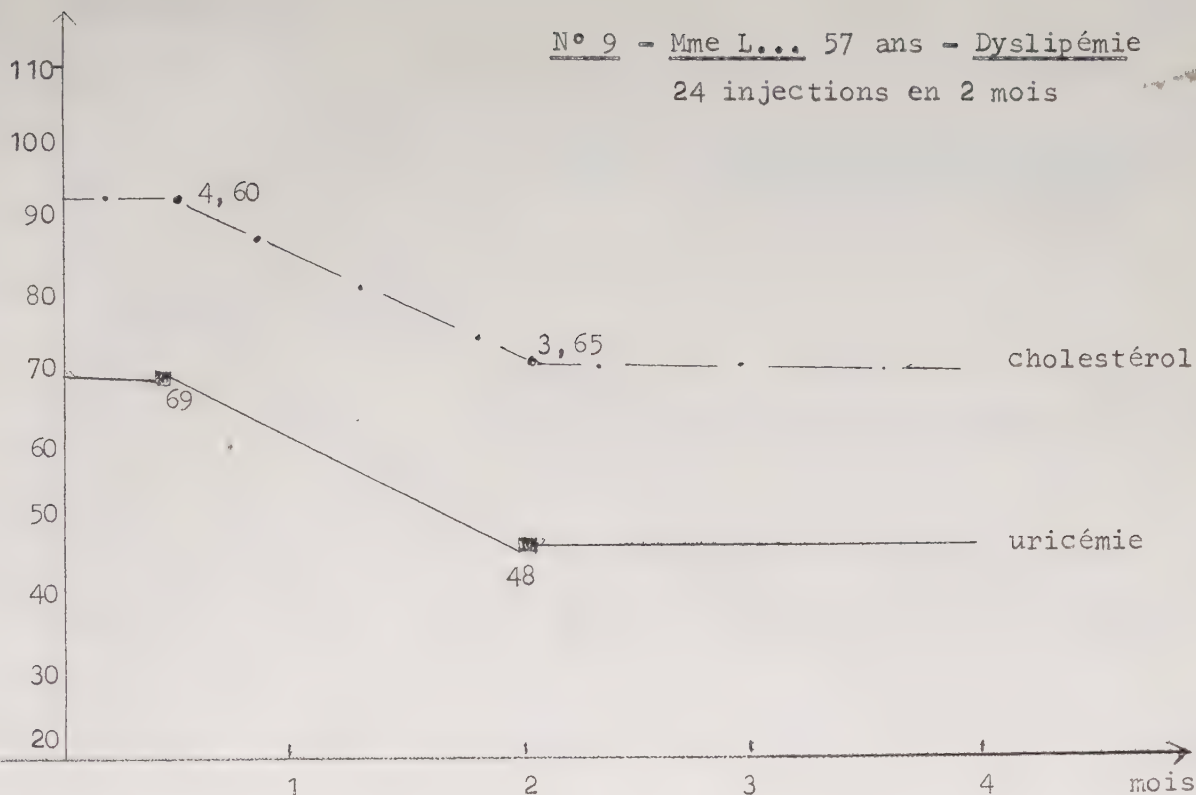
3

2,5

2

1,5

1



N° 10 - Mme DA.. 67 ans - coronarienne

31 injections en 3 mois

cholestérol uricémie mg/l

g/l

4,5

4

3,5

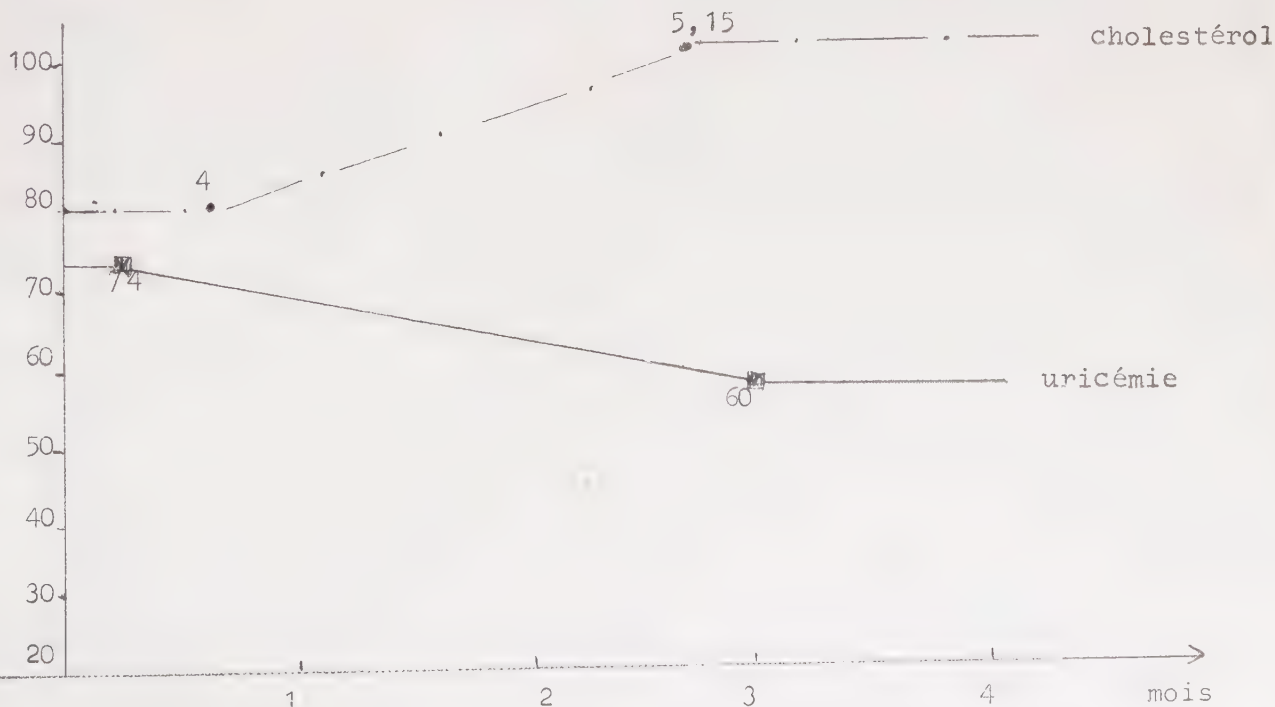
3

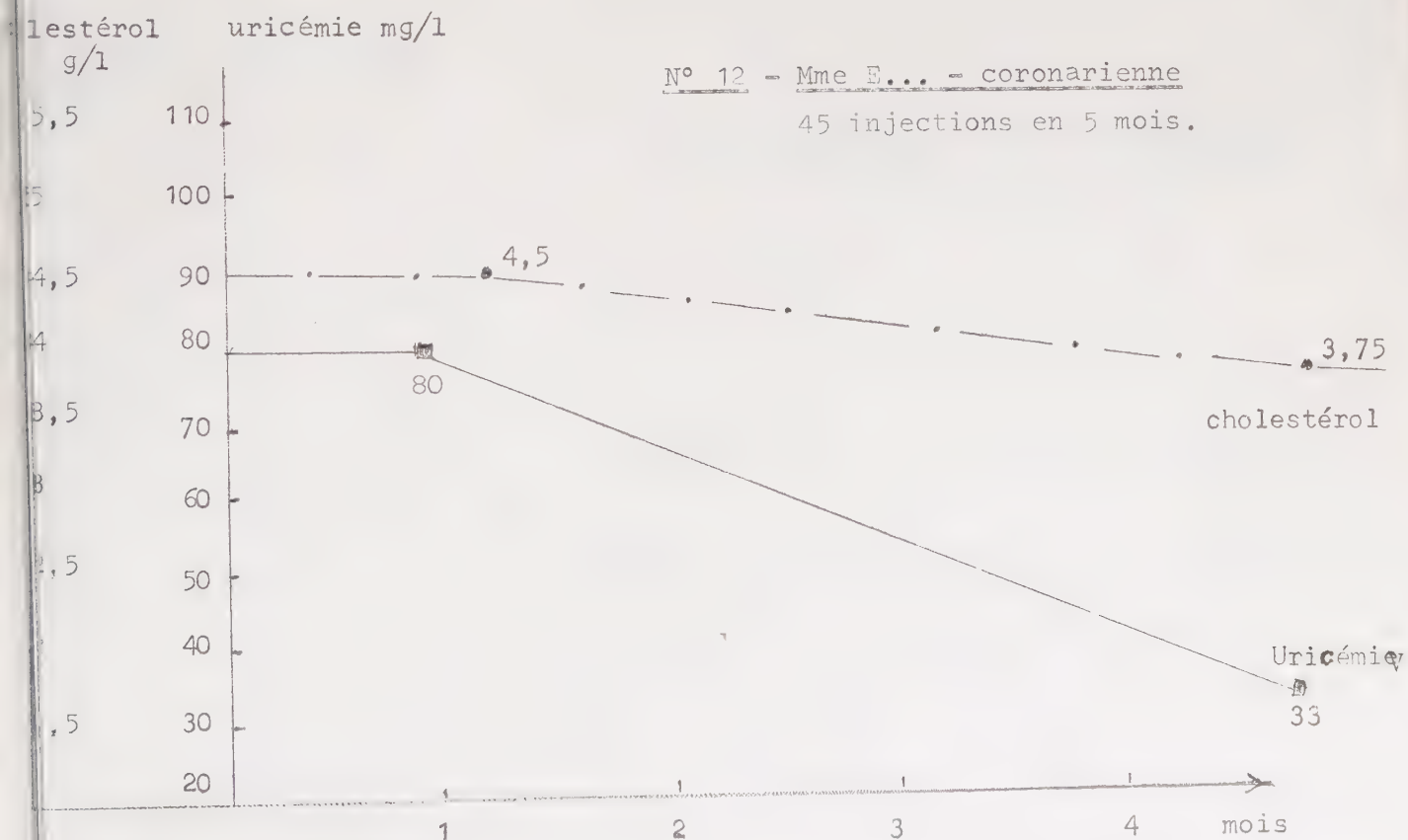
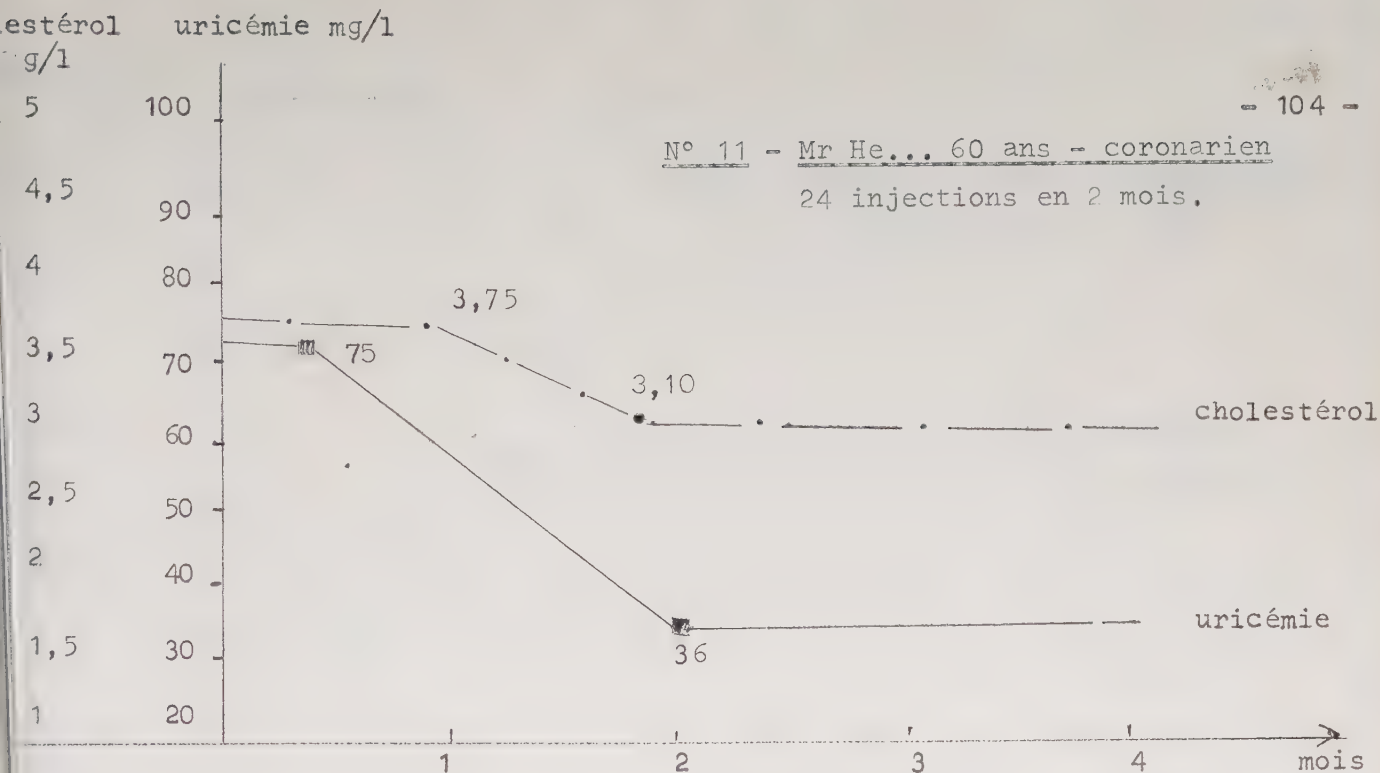
2,5

2

1,5

1

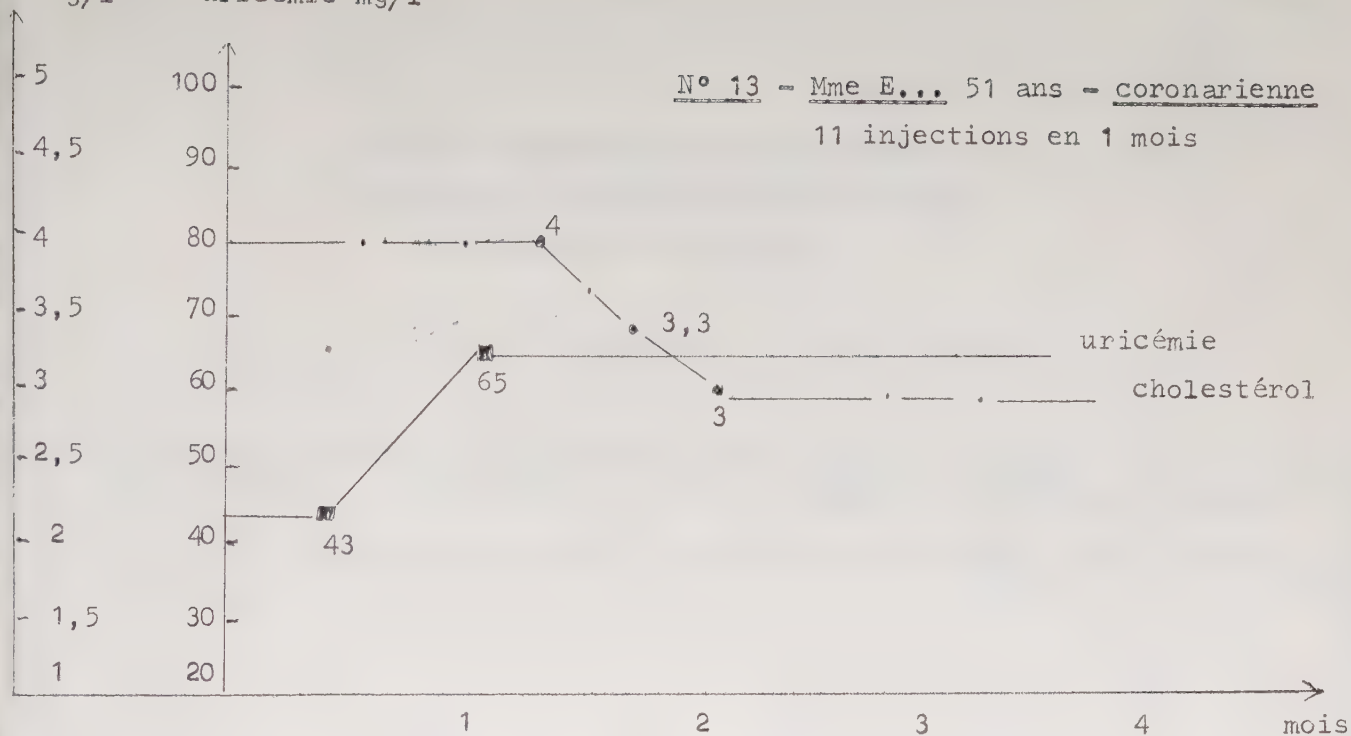




cholestérol

g/l

uricémie mg/l



cholestérol

g/l

uricémie mg/l

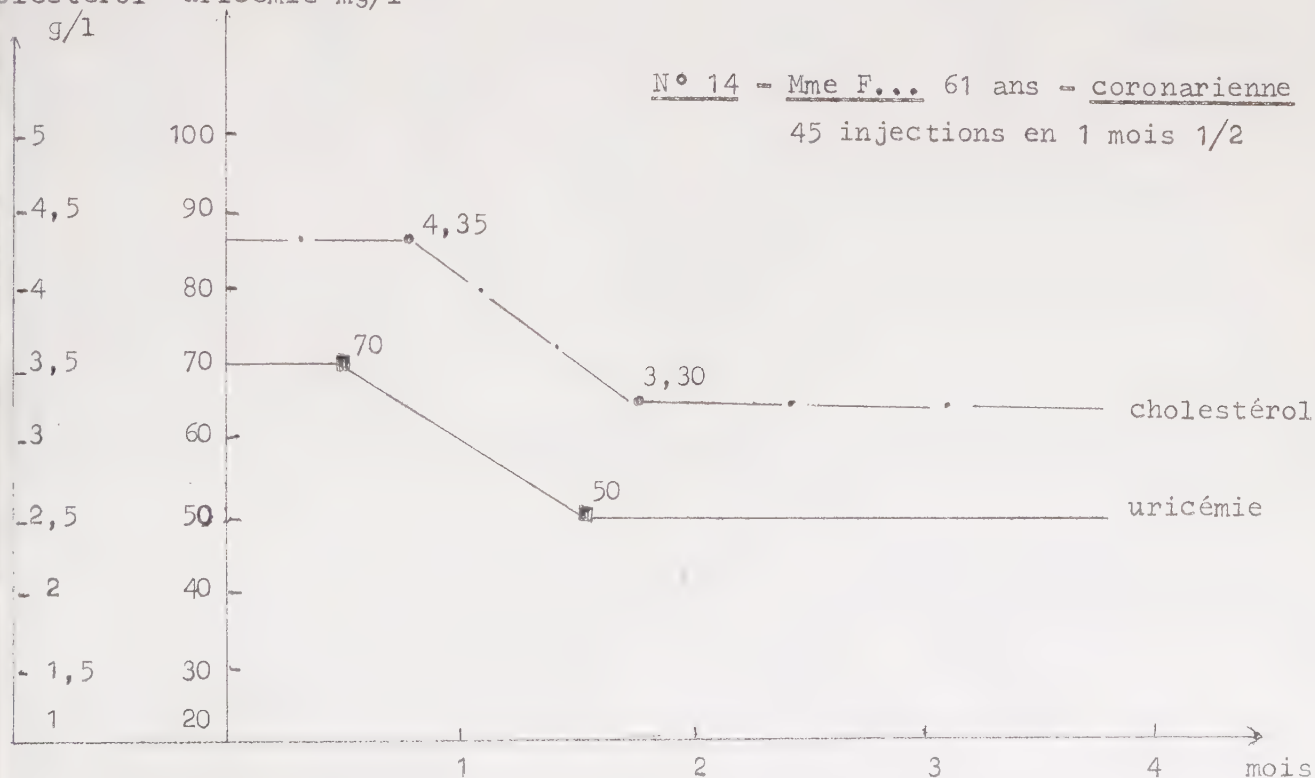


Tableau résumant notre expérience
de l'action de la catalase sur l'uricémie
de sujets non goutteux

Taux initial	Taux final	% de diminution	Nbre des injections
94 mg	63 mg	32 %	90
85	68	20 %	150
80	33	59 %	45
76	50	34 %	12
75	36	52 %	24
74	60	19 %	31
70	33	53 %	15
70	32	54 %	180
70	50	29 %	45
69	48	30 %	24
68	51	25 %	54
65	48	26 %	9
45	36	20 %	30
Dans un seul cas, l'uricémie a augmenté sous traitement :			
43	65	"+" 50 %	11

Tableau résumant notre expérience
de l'action de la **catalase** sur la cholestérolémie

Taux initial	Taux final	% de diminution	Nbre des injections
6 g	4,90	18 %	33
4,60	3,65	20 %	24
4,50	3,75	16 %	45
4,35	3,30	24 %	45
4	3	25 %	11
3,75	3,10	17 %	24
3,75	3,20	15 %	54
3,70	2,60	30 %	40
3,50	2,75	21 %	12
3,50	3,20	8,5 %	20
3,40	2,80	17,6 %	24
3,20	2,25	29 %	12
3,20	2,69	16 %	40
3,20	2,60	19 %	30
3	3	0	9
3	3	0	90
3	2,80	6,6 %	15
2,80	2,70	3,5 %	12
2,72	2,31	15 %	35
2,45	1,96	20 %	180
Dans deux cas, le cholestérol a augmenté pendant le traitement.			
4	5,15	+ 28 %	31
2,90	3,50	+ 20 %	?

S C H E M A S T H E R A P E U T I Q U E S

- oOo -

I - CONDUITE PRATIQUE DU TRAITEMENT DE LA GOUTTE PAR LA CATALASE

Nous allons essayer de codifier, d'après les résultats obtenus, non seulement dans nos propres observations mais aussi par les différents auteurs, les possibilités actuelles du traitement de la goutte par la catalase.

Nous ne pouvons encore donner que les grandes lignes de la conduite à tenir en fonction des différentes formes cliniques. Les doses que nous indiquons et les durées d'application préconisées n'obéissent pas à un impératif rigoureux ; en effet, les caractères mêmes de la catalase permettent des variations très souples, surtout en raison de son absence de toxicité quel que soit le nombre d'unités employé et quelle que soit la prolongation du traitement.

1) - Dans tous les cas, la thérapeutique par la catalase comporte une cure d'attaque et un traitement d'entretien.

a) - Cure d'attaque.

Le produit est actuellement présenté en flacons contenant chacun 25.000 unités de catalase (avec solvant).

La posologie habituelle est d'une injection intra-musculaire quotidienne d'un flacon. Cette dose paraît suffisante la plupart du temps. Certains auteurs, employant des quantités supérieures, ne semblent pas avoir obtenu de meilleurs résultats.

La durée de cette cure d'attaque sera généralement de cinq à six semaines. Ce qui représente au total une quarantaine d'injections.

b) - Traitement d'entretien

Il est indispensable.

Il a pour but de consolider les résultats obtenus ; on espère ainsi éloigner au maximum la possibilité de rechute qui, on le sait, menace toujours le goutteux.

Le rythme des injections sera approprié à chaque cas particulier, mais d'abord, d'une façon générale, d'une injection tous les deux jours, puis de deux par semaine. Ultérieurement, une piqûre hebdomadaire de 50.000 Unités paraît suffisante pour maintenir l'amélioration acquise.

La durée théorique de ce traitement est indéfinie. Le fait est bien démontré que l'uricémie s'élève lors de son arrêt. Toutes nos courbes l'objectivent avec netteté.

Sur le plan clinique, les résultats sont beaucoup plus stables, mais devant l'ascension de l'uricémie on est en droit de redouter l'apparition de nouvelles crises.

2) - Associations médicamenteuses

Toutes les médications classiques de la goutte peuvent être associées à la catalase. Loin de contrarier son action, elles la complètent ; colchicine surtout en début de traitement, urico-éliminateurs, avec les réserves qu'ils comportent, en cours de traitement.

3) - Les prescriptions hygiéno-diététiques

conservent toute leur valeur : il paraît inutile d'insister

sur les bienfaits qu'apportent les restrictions puriniques, les boissons abondantes et alcalinisées, la suppression des alcools, l'exercice physique modéré, et les cures thermales.

Cela bien que, comme on l'a démontré, la catalase soit efficace même en l'absence de régime.

4) - Contre-indications

Il n'en existe aucune du fait de l'absence de toxicité.

La catalase est bien supportée même chez les sujets allergiques.

L'insuffisance rénale ne constitue pas une contre-indication, bien au contraire, il n'y a pas de danger à prescrire la catalase chez un lithiasique rénal.

Les malades les plus précaires ont parfaitement toléré le produit.

5) - Indications

a) - En présence d'une crise de goutte aiguë :

Le traitement classique conserve tous ses droits. Il s'appuie sur la colchicine, la phénylbutazone, et parfois les corticoïdes.

Néanmoins, la catalase peut être prescrite d'emblée en association bien que nous sachions qu'elle demande un certain délai avant d'apporter une amélioration.

Peut-être sommes-nous en droit d'espérer que cette prescription établie précocement pourrait écourter l'évolution d'accès à tendance traînante.

Il est conseillé, afin d'éviter de nouvelles poussées, de laisser le malade à une colchicothérapie assez prolongée à la dose d'un demi à un milligramme le soir.

b) - Goutte chronique banale non compliquée

Le traitement suit le schéma que nous avons indiqué au début de ce chapitre. La catalase agissant isolément a prouvé son action sur les manifestations de la goutte chronique.

Néanmoins, on juge préférable de prescrire conjointement la colchicine pendant plusieurs semaines pour mettre le malade plus sûrement à l'abri d'éventuelles crises aiguës.

L'expérience montre que la catalase ne provoque qu'exceptionnellement des poussées aiguës.

L'association d'un urico-éliminateur semble justifiée à partir du quinzième jour, avec les précautions d'usage. Le terrain goutteux ne peut que bénéficier de l'action conjuguée d'un uricosurique et d'un uricolytique.

c) - Goutte avec lithiase rénale

Dans le cas difficile où les urico-éliminateurs sont le plus souvent contre-indiqués le traitement par la catalase occupe une place de choix et trouve une de ses indications majeures.

Plusieurs de nos observations le confirment.

Le traitement par la catalase s'adapte à toutes les formes de goutte compliquée de lithiase urique. Il peut, avec prudence, s'associer aux uricosuriques.

Nous pouvons distinguer schématiquement quatre cas (I).

1/ - Goutte banale sans tophus.

Avec quelques rares crises de goutte jugulées par la colchicine et gravelle urique banale caractérisée par quelques coliques néphrétiques.

Le traitement à appliquer est celui de la lithiase urique et de la goutte ; augmentation de la diurèse et alcalinisation des boissons.

Le taux d'uricémie guidera la prescription concomitante d'un uricosurique : au-dessous de 90 mg il semble qu'on puisse s'en abstenir et préférer la pipérazine, la colchicine et le régime.

2/ - Goutte banale et lithiase urique grave.

(Calculs bilatéraux ; pyélotomie ou néphrectomie unilatérale).

Le traitement reste celui de la lithiase urique sans le secours des uricosuriques.

3/ - Goutte grave, avec tophus, arthropathies goutteuses et lithiase banale

On pourra adjoindre un uricosurique au traitement par la

catalase avec les précautions d'usage d'alcalinisation des urines pour obtenir des pH voisins de 7.

4/ - Goutte grave avec tophus et arthropathies, associée à une lithiase urique grave

Les urico-éliminateurs doivent être rejetés et c'est ici l'indication formelle de la catalase, qu'il existe ou non une atteinte fonctionnelle du parenchyme rénal.

d) - Goutte avec insuffisance rénale

La catalase est parfaitement tolérée chez des malades insuffisants rénaux. La présence d'une altération rénale ne semble pas devoir modifier la thérapeutique.

Le seul problème qui se pose est encore ici celui de l'association éventuelle d'urico-éliminateurs.

REUBI, RICHET et ARDAILLOU ont admis que l'utilisation de ceux-ci est possible tant que la filtration glomérulaire est supérieure à 25 ml par minute. La surveillance des clearances uratique et uréique est nécessaire. La diminution de la clearance de l'urée impose l'arrêt du traitement. Moyennant une surveillance très attentive, les goutteux insuffisants rénaux peuvent bénéficier, au moins pendant un certain temps, de cette thérapeutique couplée.

6) - Surveillance du traitement

Elle porte sur des éléments cliniques, radiologiques, et biologiques.

Cliniquement : on appréciera l'espacement des crises, la diminution de volume des tophus, l'état articulaire, la disparition de l'aspect cyanique du visage ; on notera si des crises de colique néphrétique apparaissent.

Radiologiquement : des examens suffisamment espacés pourront mettre en évidence la diminution voire la disparition des tophus.

Surveillance biologique : elle devra être d'autant plus complète et sévère que le malade est plus gravement atteint, en particulier selon qu'il existe ou non un déficit rénal. Nous venons de voir à ce propos l'intérêt d'un contrôle particulièrement strict lors de l'association d'uricosuriques à la catalase.

Avant l'institution du traitement, on aura soin de pratiquer des dosages de l'uricémie, de l'uraturie et de l'urée sanguine, des épreuves rénales au moindre doute.

En cours de traitement, l'uricémie doit être périodiquement mesurée ; tous les mois au début, puis de façon plus éloignée selon les résultats obtenus.

L'intérêt de cette surveillance est de guider le clinicien dans la détermination de la fréquence des cures d'entretien, en adaptant la posologie de la catalase à l'aspect évolutif de la maladie goutteuse .

II - HYPER-URICEMIES ISOLEES

Nous venons d'exposer les modalités du traitement de fond de la goutte par la catalase. La découverte d'un agent thérapeutique tel que cette médication, pose un problème particulier : celui des hyper-uricémies paraissant isolées, en dehors de toute manifestation goutteuse connue, découvertes par exemple à l'occasion d'un examen systématique.

L'hyper-uricémie est retrouvée chez 90 % des goutteux. Elle constitue donc un stigmate biologique majeur.

Aussi la découverte d'une augmentation de l'uricémie doit-elle faire pratiquer une enquête à la recherche d'une goutte méconnue.

Après l'exclusion de toute cause d'erreur, on éliminera d'abord différentes affections où cette modification peut être observée et qui ne constituent pas une indication du traitement par la catalase : manifestations allergiques, intoxication saturnine, maladies sanguines Leur contexte clinique est dominant. Une insuffisance rénale surtout doit être systématiquement recherchée.

Chez un sujet de sexe masculin, jeune le plus souvent, on s'attachera à préciser :

les antécédents familiaux et personnels (habitudes alimentaires, douleur du gros orteil même légère, colique néphrétique, accès atypique non reconnu).

Mais ils peuvent manquer ou être oubliés. Cliniquement, la recherche de tophus en ses localisations électives sera un geste de routine, au besoin par la radio.

Biologiquement, on tiendra compte d'une augmentation éventuelle des taux du cholestérol sanguin, de l'acide oxalique, de la glycémie, d'une perturbation des tests hépatiques ou rénaux.

. Bien entendu, tous ces examens ne peuvent être demandés chaque fois, et l'importance à donner à l'enquête étiologique est affaire de cas particuliers.

Devant une augmentation de l'uricémie véritablement isolée et modérée chez un sujet par ailleurs normal, il paraît difficile d'imposer un traitement intra-musculaire au long cours et nous restons fidèles à un régime apurinique, associé à une cure hydrique et à la pipérazine.

Dans les autres cas, si on a découvert une association pathologique (hypercholestérolémie, troubles hépatiques ou rénaux...) ou si le taux de l'uricémie est très élevé, la catalase peut être prescrite, car l'hyper-uricémie est le témoin d'une hyper-uricie et l'on est en droit de redouter la survenue d'accidents aigus. Pourtant, l'hésitation est permise avant d'ordonner un traitement nécessairement prolongé sur le seul critère d'un dosage biologique.

III - GOUTTE ET URICEMIE NORMALE

Nous savons qu'il existe, parmi les goutteux, un certain pourcentage de sujets dont l'uricémie est normale, c'est-à-dire (de SEZE et RYCKEWAERT) ne dépassant pas 60 mg.

La cause de ce phénomène est inconnue.

Bien entendu, les causes d'erreur, sont à éliminer : traitement urico-éliminateur récent, en particulier. Il faut connaître aussi les variations physiologiques de l'uricémie ; elles se font spontanément chez le sujet normal comme chez le goutteux. D'où l'intérêt de répéter les dosages.

Le chiffre de 50 mg paraît toutefois constituer la limite inférieure dans les observations de goutteux.

Rappelons également, que le taux d'uricémie est sans rapport avec l'ancienneté de la maladie, et que des chiffres normaux ont pu être mesurés dans des formes tophacées contrairement à ce qu'aurait laissé prévoir la notion de pool miscible de l'acide urique.

Nous manquons d'expérience pour décider de la nécessité de prescrire la catalase chez les goutteux normo-uricémiques, et nous ne pouvons donner aucune explication théorique précise concernant son action dans ces cas. Nous avons pu constater nous-mêmes à propos de deux sujets sévèrement atteints et au passé pathologique chargé, une amélioration clinique.

Nous pensons que, même en l'absence d'hyper-uricémie, une goutte confirmée peut bénéficier du traitement par la catalase. Les modalités de son application seront fonction de l'importance du tableau clinique.

C O N C L U S I O N S

- oOo -

CONCLUSIONS -

A) - Nous ne reviendrons pas sur les caractères et propriétés biochimiques de la catalase.

Beaucoup d'incertitudes demeurent quant à son mode d'action ; il conviendrait de préciser le mécanisme de ses effets uricolytique et régulateur du métabolisme purique. Les travaux en cours ont ouvert une première voie de recherches, mais se heurtent encore à de grosses difficultés.

Il serait souhaitable, afin d'évaluer la diminution de la surcharge uratique chez les goutteux soumis à la catalase, de déterminer le pool miscible de l'acide urique avant et après traitement. Cet examen n'a malheureusement pas été pratiqué chez nos malades.

B) - Notre expérience personnelle est certainement insuffisante pour nous permettre de présenter comme définitives nos conclusions. De plus, la plupart de nos observations portent sur des goutteux ambulatoires. Ce fait rend difficiles tant le contrôle clinique que la surveillance biologique régulière.

Enfin, nous pouvons regretter la trop brève durée de certains traitements et l'absence de nouvelles vérifications cliniques et biologiques ultérieures.

La catalase seule a été utilisée dans quinze de nos observations. Dans quatre autres, elle a été associée à la colchicine ou aux salicylés. Il est évident que de telles associations, si elles ont pour but de soulager plus rapidement le malade, gênent une expérimentation clinique rigoureuse.

C) - En dépit de ces critiques, les résultats obtenus sont encourageants.

1) - Sur le plan clinique, tous nos sujets ont été rapidement améliorés. (Nous n'avons noté qu'un seul échec chez un insuffisant rénal longuement soumis aux corticoïdes).

Notre expérience, jointe à celle des précédents auteurs, confirme l'action favorable de la catalase sur les différentes manifestations cliniques de la goutte.

Nous insisterons seulement ici sur son intérêt chez les lithiasiques et insuffisants rénaux, pour lesquels elle constitue le seul traitement de fond possible, si les urico-éliminateurs, comme il est fréquent, sont contre-indiqués.

- L'excrétion urinaire d'acide urique n'est pas accrue et l'on ne craint pas d'accidents lithiasiques.
- La catalase diminue la surcharge uratique et soulage le parenchyme rénal en rapprochant son rôle des conditions normales.

Ces propriétés, jointes à l'absence totale de toxicité, expliquent son indication majeure dans ces deux éventualités.

2) - Troisième grande indication : les sujets intolérants aux médications dites classiques. La catalase a fait preuve d'une innocuité absolue, quels que soient la durée du traitement, l'âge, le terrain, les antécédents.

Elle a constitué une thérapeutique salvatrice pour trois malades hémorragiques, chez qui phénylbutazone et uricosuriques étaient interdits.

3) - Au cours d'une cirrhose éthylique compliquée de diabète, ont été enregistrées une baisse parallèle des chiffres d'uricémie, de cholestérolémie, de glycémie et une amélioration des tests hépatiques ; une débâcle d'urines claires a mis fin rapidement à l'oligurie brunâtre habituelle.

Chez un asthmatique sévère, les crises dyspnéiques ont régressé et se sont espacées ; nous nous bornons à noter le fait.

4) - Au cours des crises aiguës, remarquons que s'il est admis que la catalase n'a pas d'action directe, sa prescription précoce semble en écourter l'évolution. A l'appui de cette notion, nous avons rencontré plusieurs exemples où la catalase a été administrée en plein accès, notamment celui d'une polyarthrite sévère où tout autre médicament ne pouvait être employé ; seule, elle a permis une sédation rapide et franche des manifestations articulaires.

5) - Les rémissions que nous avons observées après l'arrêt du traitement vont de deux à dix-huit mois. Leur durée nous paraît sans rapport constant avec la gravité initiale et le nombre des injections pratiquées.

D) - Sur le plan biologique, cette même remarque est valable.

a) - Uricémie.

- Certaines uricémies très élevées ont subi une baisse importante sous l'effet de peu d'injections, alors que d'autres de chiffre moindre, n'ont que peu varié pendant un traitement plus prolongé.

- Sous l'action de la catalase, le taux sanguin d'acide urique tend vers des valeurs normales. Sur nos dix-neuf goutteux,

il s'est abaissé dans quatorze cas, ne s'est pas modifié dans quatre cas, n'a pas été vérifié dans un cas. Nous ne pouvons avancer aucun argument valable pour expliquer les échecs.

- Sur quatorze cas non goutteux, les taux ont diminué dans treize cas, se sont élevés dans un cas.

- Il est bien établi que l'uricémie remonte après l'arrêt du traitement et nous l'avons constaté dans nos observations. La thérapeutique de la goutte par la catalase devrait donc, en théorie, être poursuivie indéfiniment et sa posologie périodiquement adaptée à la nécessité de maintenir une uricémie voisine de la normale, réglant ainsi le rythme des cures d'entretien. Nous regrettons, à ce propos, l'absence actuelle d'administration par voie buccale.

La reprise des injections obtient des résultats identiques à la cure initiale. Il n'y a donc pas d'accoutumance et les effets cliniques et biologiques restent constants.

- Le régime alimentaire est un adjuvant utile, bien que son absence chez cinq de nos goutteux n'ait pas entravé l'action de l'enzyme.

b) - L'action sur la cholestérolémie nous paraît certaine bien que moins importante en pourcentage que sur l'uricémie : deux résultats nuls et dans deux cas augmentation sous traitement, sur vingt-deux malades observés.

E) - Nous avons schématisé la conduite pratique du traitement des différentes formes cliniques de la goutte par la catalase et les associations médicamenteuses possibles :

- colchicine en période aiguë ; à petites doses lors de l'institution du traitement. Elle garde toute sa valeur.

- uricosuriques plus tard, dont l'action différente vient compléter celle de la catalase ; leurs effets conjugués doivent permettre d'accroître la diminution du pool miscible de l'acide urique des goutteux. Au besoin, on se contentera d'un uricosurique mineur (pipérazine à laquelle certains auteurs restent fidèles).

Par contre, la catalase semble restreindre davantage la place des corticoïdes essentiellement réservés jusqu'ici aux arthropathies graves et rebelles. Alors qu'avec les premiers, la rechute survenait dès l'arrêt du traitement, la catalase a le mérite d'amener une rémission prolongée en agissant de plus sur l'uricémie. De même, la phénylbutazone en cures prolongées sera encore moins souvent utilisée.

Le traitement d'une hyperuricémie isolée et modérée nous paraît discutable ; celui d'une goutte normo-uricémique est d'intérêt certain.

F) - Nous terminerons en soulignant le fait que le pronostic des gouttes évoluées et aussi de celles comportant une atteinte viscérale (spécifique ou intercurrente) est modifié par la catalase.

En s'opposant au trouble fondamental de l'affection, elle apparaît comme un régulateur métabolique et trouve donc une place de choix dans le traitement de fond de la goutte chronique.

Vu : Le Président de Thèse

Professeur A. LEMAIRE

Vu : Le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu, et Permis d'imprimer.

Le Recteur de l'Académie de PARIS

J. ROCHE

- P. BARCELO et L. SANS SOLA - "Dix-huit mois d'essais avec l'hépatocatalase. Ses résultats dans la goutte et d'autres maladies". (Rapport au VII^e Cong. Int. Thér., Genève, 6, 7 et 8 Octobre 1962, in "Les Enzymes en Thér." Edit. Méd. et Hyg., Genève 1962, 524-525).
- P. BARCELO, P. PUIG-MUSET et L. SANS SOLA - "Le problème de l'uricolyse ; études cliniques expérimentales : leurs résultats et nouvelle méthode possible pour le traitement de certains aspects de la goutte". (Méd. Clin. (Barcelone) 1960, 34, (4), 247-264).
- BENEDICT FORSHMANN and STETTEN - "The metabolism of uric acid in the normal and gouty human studied with the aid of isotopic uric acid". (J. Biol. Chem. 1949, 181, 183-193).
- E.S. CANELLAKIS, L. ALIC, TUTTLE and P. PHILIP, COHEN - "A comparative study of the aid products of uric acid oxidation by peroxidases". (J. Biol. Chem., 1955, 213).
- B. CHANCE - "The reactions of catalase in the presence of the notatin system (glucose oxidase)". (Bioch. J. 46, 1950, 387).
- P. CHARLOT - "Contribution à l'étude de l'élimination de l'A.U. chez l'homme". (Thèse de Méd. de Lyon 1953).
- COSTE - "Données modernes sur le métabolisme de l'acide urique". (Sem. des Hôpitaux de Paris, 1953, 29, 2369-79).
- P.P. COHEN and H.J. SALLACH - "Nitrogen metabolism of amino acids". (Metabolic pathways 1961, II, p. 2)
- L. DONALD, BUCHANAN and M. JANE, ROLLINS - "Isotopic formate studies in gout". (Yale Journal of Biol. Medecine, 1961, 34, 31).
- G. DURAND - "On the degradation of puric and pyrimidine bases in the soil. Aerobic degradation of uric acid". (CR. Acad. Sc. (Par.) 1961, 252, 1687-9).
- EDSON and COUSIN - "Use of peroxidase to detect H_2O_2 not detectable by catalase alcohol system". (Nature 1953, 171, 702).

- GEREN, BENDICK, BODANSKY and BROWN - "The fate of uric acid in man".
(J. of Biol. Chem. 1950, 183).
- S. GREEN, A. MOZUR - "Relation of uric acid metabolism to release of iron from hepatic ferritin".
(J. of Biol. Chem. 1957, 227, 653).
- H. GUTFREUND and J.M. STURTEWART - "Steps on the oxidation of xantine to uric acid catalysed by milk xantine oxidase".
(Bioch. J. 1959, 73, 1 à 6).
- R.R. HOWELL and J.B. WYNGAARDEN - "On the mechanism of peroxidation of uric acid by hemoproteins".
(J. of Biol. Chem. 1960, 235, 3544).
- B. JAMES, WYNGAARDEN, M. DORIS, ASHTON - "Feedback control of purine biosynthesis by purine ribonucleotide".
(Nature 1950, 183, 747).
- M.F. JAYLE - "Etude biochimique et physiologique des peroxydases animales".
(Thèse de Médecine, Paris 1939).
- M.F. JAYLE - " Sur la constitution, le mécanisme d'action, le rôle biologique des peroxydases et des catalases".
(Bull. Soc. Chem. Biol., 1941, 23, N° 1 - 3)
- J. JEANDET, et H. LESTRADET - "L'hyperlactacidémie cause probable de l'hyperuricémie dans la glycogénose hépatique".
(Rev. franç. Et. clin. biol., 6, 71, 1961).
- D. KEILIN and E.F. HARTEE - "Purification of horse radish peroxidase and comparaison of its properties with those of catalase and methemoglobin".
(Bioch. J. 49, 1951, 88).
- D. KEILIN, P. NICHOLLS - "Catalase and hydrogen peroxide".
(Bioch. Biophys. Acta 29, 1958, 302).
- W.E. KNOX - "Peroxidase with peroxide in presence of catalase".
(Bioch. biophys. acta 14, 1954, 117-26)
- W.E. KNOX and MEHLER H.H. - "The coupled tryptophan peroxidase oxidase system founring formylkynurénine".
(J. Biol. Chem. 187, 1950, 419, et 431).

- J. DE LEY and VERVLOOT - "Studies of the metabolism of acetobacter peroxidase some properties and localisations of peroxidases". (Bioch. Biophys. Acta 1961, 50, 1).
- P. LOUYOT, A. GAUCHER, J. MATHIEU - "Etude du rein goutteux et déductions thérapeutiques". (J. Urol. Néphrol., 67, 20, 1961).
- L. MARGULES and GRIFFITHS - "Oxidation of uric acid and of alloxan by cytochrome". (Arch. Biochem., 1950, 29, 225).
- P. MARTIN, SCHULMAN - "Purines and pyrimidines". (Metabolic Pathways, 1961, II, 389 à 446).
- A. MUGLER, J.L. PERNET, A. PERNET et S. FRIEDRICH - "Le rôle du rein dans l'hyperuricémie d'après l'étude de 390 clearances de l'acide urique". (Rev. Rhumat., 22, 320, 1955).
- C. RASMUSSEN et M. AUDIER - "Note préliminaire sur l'action d'une hépatocatalase sur la goutte et les hyperuricémies. A propos de 40 observations". (Marseille Méd. 1962, 99, (2), 131-134).
- P.P. RAVAUULT et J.J. VIALA - "Considérations cliniques et étiopathologiques sur les manifestations rénales de la goutte". (Rev. lyonn. Méd., 9, 1069, 1960).
- RICHET - "Excrétion rénale et métabolisme de l'acide urique". (Revue F. d'E. Clin. et Biol. 1961, 6, 329-31).
- G. RICHET, R. ARDAILLOU - "Le rein du goutteux". (Revue du praticien 1962, 12, (12), 1295-1309).
- R. RUFFIE, A. FOURNIE - "Le syndrome humoro-biologique de la goutte". (Toulouse Médical 1962-63, (8), 735-762).
- L. SANS SOLA, P. BARCELO et P. PUIG-MUSET - "L'hépatocatalase, nouveau traitement de la goutte". (Comm. Journées Thér. de Paris "Goutte et médicaments de l'acide urique" 12 Octobre 1960).
- R. STERN and L.H. BIRD - "Suppression of catalase activity by peroxidase and its substrats". (Bioch. J. 49, 1951, 335).

- S. TAKAHARA, H.B. HAMILTON, J.V. NEEL, T.Y. KOBARA, Y. OGURA, E.T. NISHIMURA - "L'hypocatalasémie : un nouvel exemple de "conducteurs" en Matière génétique".
(J. of Clin. Invest. 1960, 39, (4), 610)
 - L. TOREL - "Utilisation d'une nouvelle enzyme hépatique dans le traitement des hyperuricémies et de certains troubles du métabolisme lipidique".
(Thèse Méd. Marseille 1962).
 - J.B. WYNGAARDEN, A.E. BLAIR, L. HILLEY - "On the mechanism of over-production of uric acid in patient with primary gout".
J. of Clin. Invest. 1958, 37, (41), 579-90.
-

S O M M A I R E

Introduction	17
Rappel biochimique	20
La catalase face aux médications classiques de la goutte	33
Rappel des travaux antérieurs	39
Observations	42
Résumé	94
Courbes d'uricémie et de cholestérolémie	98
Résumé	106
Schémas thérapeutiques	115
Hyperuricémies isolées	115
Goutte et uricémie normale	117
Conclusions	118
Bibliographie	123

SERMENT d'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.
